

**Universitat de Lleida**

# **RECOMANACIONS DIETÈTIQUES VERS LA PREVENCIÓ DEL CÀNCER EN L'EDUCACIÓ SANITÀRIA DE LA POBLACIÓ**

**–REVISIÓ SISTEMÀTICA DE LA LITERATURA–**

Per: Judit Mondéjar Fontanet

**Facultat d'Infermeria**

Grau en Infermeria

Treball presentat a: Joan Blanco Blanco

Treball de final de grau

2014/2015

Lleida, 14 de maig de 2015



*"Todos somos muy ignorantes. Lo que ocurre es que no todos ignoramos las  
mismas cosas".*

Albert Einstein (1879-1955)



## Índex

<b>1. Resum .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Abstract .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Introducció .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Marc teòric .....</b>	<b>10</b>
4.1. El càncer.....	10
4.2. Tipus de càncers.....	10
➤ Neoplàsies benignes .....	10
➤ Neoplàsies malignes .....	10
4.3. Epidemiologia .....	11
4.4. Factors de risc .....	11
4.5. Etiologia.....	13
4.5.1. Carcinogènia.....	13
4.5.2. Fases del càncer .....	14
4.5.3. Característiques de les cèl·lules malignes .....	14
4.5.4. El paper del sistema immunitari .....	15
4.5.5. Inflamació.....	15
4.5.6. Estrès oxidatiu .....	16
4.5.7. Angiògenesis.....	16
<b>5. Objectius.....</b>	<b>17</b>
5.1. Objectiu general .....	17
5.2. Objectius específics .....	17
<b>6. Metodologia.....</b>	<b>17</b>
Preguntes .....	18
6.1. Justificació del treball .....	18
6.2. Criteris de selecció .....	19



---

6.3. Justificació dels criteris d'inclusió.....	19
6.4. Metodologia de cerca.....	20
<b>7. Intervenció .....</b>	<b>28</b>
<b>8. Avaluació de la intervenció.....</b>	<b>38</b>
<b>9. Consideracions ètiques.....</b>	<b>40</b>
<b>10. Limitacions.....</b>	<b>41</b>
<b>11. Resultats .....</b>	<b>42</b>
<b>12. Discussió .....</b>	<b>48</b>
<b>13. Guia de recomanacions de suplementos alimentaris preventius i carcinogènics</b>	<b>51</b>
<b>14. Conclusions .....</b>	<b>52</b>
Reflexions de l'autora .....	52
<b>15. Bibliografia.....</b>	<b>53</b>
<b>16. Annexos .....</b>	<b>60</b>
Annex 1. Eina d'avaluació crítica –valoració de la validesa interna dels articles- .	60
Annex 2. Eina de valoració crítica d'una revisió sistemàtica.....	63
Annex 3. Característiques dels estudis inclosos .....	63



## Índex de taules

Taula 1. Estratègia PICO .....	21
Taula 2. Criteris d'inclusió en els articles cercats .....	25
Taula 3. Qüestionari d'avaluació de la validesa interna .....	29
Taula 4. Valoració de la revisió sistemàtica .....	38
Taula 5. Resultats principals dels articles inclosos a la revisió .....	43
Taula 7. Valoració de la validesa interna .....	60
Taula 8. Valoració d'una revisió sistemàtica .....	63
Taula 9. Característiques de l'estudi SU.FOL.OM 2009 .....	63
Taula 10. Característiques de l'estudi ATBC 2003 .....	64
Taula 11. Característiques de l'estudi PHS 1996 .....	65
Taula 12. Característiques de l'estudi PHS II .....	66
Taula 13. Característiques de l'estudi WHS 2005 .....	68
Taula 14. Característiques de l'estudi WAFACS 2006 .....	69
Taula 15. Característiques de l'estudi WHI .....	70
Taula 16. Característiques de l'estudi SUVIMAX 2004 .....	71



## **Índex de figures**

Figura 1. Estratègia de cerca.....	21
Figura 2. Diagrama de flux de la cerca bibliogràfica .....	27
Figura 3. Guia de recomanacions de suplementos alimentaris preventius i carcinogènics .....	51

## **Índex d'abreviatures**

ACA: Assaig clínic aleatoritzat
CEBM: Centre for Evidence-Based Medicine
CP: Càncer de pulmó
Grup int.: Grup intervenció
HR: Hazard Ratio
IC: Intèrval de confiança
IQR: Rang interquartil
MeSH: Medical Subject Headings
MH: Subject Heading
OR: Odds ratio
RR: Risc relatiu
RS: Revisió Sistemàtica



## **1. Resum**

### **Antecedents**

El càncer és una de les principals causes de morbiditat i mortalitat en tot el món; l'any 2012 van haver uns 14 milions de nous casos i 8,2 milions de morts relacionades amb el càncer. Diversos estudis han indicat una correlació entre una ingesta o suplementació nutricionals concretes i l'aparició o no de nous casos de càncer, però els resultats no han estat consistents.

### **Objectius**

Avaluar l'efecte de l'alimentació en la prevenció del càncer. Determinar aliments o suplements alimentaris que afavoreixin/previnguin de l'aparició del càncer i elaborar una guia de recomanacions d'aliments/suplements alimentaris preventius i/o carcinogènics.

### **Estratègia de cerca**

Per realitzar aquesta revisió, es van fer cerques a la base de dades Pubmed, Cinahl Plus, Scopus i Cuiden.

No es van aplicar límits de data, idioma o estat de publicació.

### **Criteris de selecció**

Assajos clínics aleatoritzats (ACA) que van avaluar els efectes de l'alimentació/ suplements alimentaris sobre la prevenció del càncer, mesurant la incidència de nous casos de càncer. Es van imposar restriccions respecte als tipus de pacients –només aquells que no tinguessin antecedents de càncer–.

### **Obtenció i anàlisi de les dades**

Un investigador va examinar els estudis per inclusió. Va extreure les dades i va avaluar la validesa interna de cada estudi per mitjà d'una eina d'avaluació crítica del "Centre for evidence-based medicine" (CEBM).

### **Resultats principals**

Es van incloure 8 ACAs clínics aleatoritzats d'alta qualitat (162.963 participants). Aquests avaluaven l'efecte individual o combinat de diferents antioxidants -vitamines del grup B, vitamina E, vitamina C, vitamina D, multivitamines, alfa-tocoferol, beta-carotè, seleni, zinc, àcid fòlic i àcids grassos omega-3- i del calci en la incidència de càncer.

La major part dels ACAs no van mostrar resultats estadísticament significatius, no obstant, els àcids grassos omega-3 HR 3.02 [95% IC, 1.33-6.89], van augmentar la incidència de càncer invasiu, en dones. Així mateix, la suplementació de beta-carotè en homes fumadors de més de 20 cigarrets diaris o que prenen  $\geq 11$  grams diaris d'etanol, es va objectivar un RR 1.25 [95% IC, 1.07-1.46] i RR 1.35 [95% IC, 1.01-1.81] respectivament; en comparació a aquells que en fumaven de 5 a 19 o que prenen  $< 11$  grams diaris d'etanol; RR 0.97 [95% IC, 0.76-1.23] i RR 1.03 [95% IC, 0.85-1.24]. En homes de mitjana edat, amb la suplementació de beta-carotè, vitamina C, vitamina E, seleni i zinc RR 0.69 [95% IC, 0.53-0.91] va disminuir la incidència de càncer. En la suplementació amb multivitamines en homes HR 0.92 [95% IC, 0.86-0.998] es va reportar una menor incidència total de càncer; en la incidència total càncer (exceptuant càncer de pròstata) HR 0.88 [95% IC, 0.79-0.98], aquest efecte encara va ser més fort.

### **Conclusions**

Dos assajos clínics suggereixen que la suplementació amb àcids grassos omega-3 o beta-carotè, pot propiciar el desenvolupament de càncer, mentre que la combinació de certs antioxidants i de multivitamines, pot tenir efectes protectors vers l'aparició d'aquesta patologia.

### **Paraules clau**

Càncer; tumor maligne; dieta; aliments; suplements nutricionals; incidència; revisió sistemàtica..



## **2. Abstract**

### **Background**

Cancer is one of the most important causes of morbidity and mortality over the world; in the year 2012 there were about 14 millions of new cases and 8,2 millions of death related with cancer. Different studies have showed a correlation between the intake or supplementation of determined nutrients and the development of new cases of cancer, but the results have been inconsistent.

### **Objectives**

Evaluate the effects of the alimentation on the prevention of cancer. Determine foods or dietary supplements that promote/prevent of cancer development and develop a food guide recommendations of preventive or carcinogenic foods/dietary supplements.

### **Search methods**

For the realization of this revision, searches were conducted in the database of Pubmed, Cinahl Plus, Scopus i Cuiden.

No date, language or publication status limits were applied.

### **Selection criteria**

Randomised controlled trials (RCTs) evaluating the effects of the dietary on the prevention of cancer disease, which measured the incidence of new cases of cancer. There were restrictions on the type of the patients –only those who did not had history of cancer-.

### **Data collection and analysis**

One researcher author screened for inclusion. The review author extracted data and assessed the internal validity of each study using the critical evaluation tool of the “Centre for evidence-based medicine” (CEBM).

### **Main results**

There were included eight randomized clinical trials of high quality (162963 participants). They evaluated the effect of different antioxidants individually or combined -vitamin B group, vitamin E, vitamin C, vitamin D, multivitamins, alpha-tocopherol, beta-carotene, selenium, zinc, folic acid and omega-3- and calcium on the incidence of cancer.

Most trials did not show statistically significant results; however, the omega-3 3.02 HR [95% CI, 1.33-6.89] increased the incidence of invasive cancer in women. Also, men smoking more than 20 cigarettes per day or taking  $\geq 11$  grams of ethanol daily RR 1.25 [95% CI, 1.07-1.46] and RR 1.35 [95% CI, 1.01 -1.81], respectively, compared to those who smoked 5 to 19 or drank  $< 11$  grams of ethanol daily; RR 0.97 [95% CI, 0.76-1.23] and RR 1:03 [95% CI, 0.85-1.24]. In middle age men, supplementation with beta-carotene, vitamin C, vitamin E, selenium and zinc RR 0.69 [95% CI, 0.53-0.91] decreased the incidence of cancer. The multivitamin supplementation in men HR 0.92 [95% CI, 0.86-0.998] also shown a lower incidence of invasive cancer; in the incidence of invasive cancer (except prostate cancer) HR 0.88 [95% CI, 0.79-0.98], this effect was even stronger.

### **Conclusions**

Two clinical trials suggest that supplementation with omega-3 fatty acids and beta -carotene can lead to the development of cancer, while the combination of certain antioxidants and multivitamins may have protective effects towards the development of this pathology.

### **Keywords**

Neoplasms; diet; food; dietary supplements; incidence; systematic review.





### **3. Introducció**

En l'actualitat, és habitual llegir o escoltar notícies que parlen de la prevenció i del tractament del càncer. Immunoteràpia, mecanismes que aturen el procés de carcinogènesi, desenvolupament de fàrmacs més específics, mecanismes involucrats amb el procés de metàstasi, mètodes de cribratge més eficients... i prometedores dietes anticàncer en són alguns exemples.

Des del punt de vista epidemiològic, es coneix que una de cada dues persones que han nascut avui tindrà un càncer al llarg de la seva vida (1). Això suposa un repte d'inimaginables proporcions, que repercutirà a múltiples nivells. De manera global, la incidència del càncer continua augmentant en conseqüència a l'increment de la població i del seu envelliment (2).

Actualment, la mort deguda a tumors a Espanya ocupa la segona posició en el rànquing establert per l'Institut Nacional d'Estadística, causant 238,3 defuncions per cada 100.000. En el cas dels homes, no obstant, és la primera causa de mort, sent el càncer de bronquis i pulmó i el càncer de colon, els responsables de la major mortalitat. El càncer de pit, seguit del càncer de bronquis i pulmons, en són els majors causants en el cas de les dones (3).

S'estima que el 80-90% dels càncers són prevenibles. Les estratègies per tal d'evitar el càncer, estan basades en la detecció precoç i en la prevenció primària. D'aquesta segona, s'ha demostrat per mitjà de nombrosos estudis que es pot reduir substantivament el risc de càncer, variant l'estil de vida i fent-lo més saludable, evitant el consum de tabac i la exposició a rajos ultraviolats –entre d'altres- (4).

No obstant, els resultats publicats fins a dia d'avui referents a l'alimentació com a mètode preventiu del càncer, són poc concloents. Per tant, la realització d'aquesta revisió és important per tal d'intentar reduir els factors de confusió potencials coneguts i desconeguts per part d'infermeria en aquest camp de nou auge.



## 4. Marc teòric

En el present treball s'estudia un factor de risc/preventiu conegut del càncer, l'alimentació. És per aquest motiu, que es creu convenient ampliar els coneixements generals respecte el càncer –en especial els factors de risc i la etiologia d'aquest–.

### 4.1. El càncer

El càncer és un terme que s'usa per referir-se a un grup de malalties –més de cent–, les manifestacions de les quals variaran depenent del sistema orgànic afectat –podent afectar qualsevol tipus de teixit– i del tipus de cèl·lules tumorals implicades (5). Aquestes patologies poden afectar a individus de qualsevol edat, gènere, ètnia o origen geogràfic. En altres paraules, el càncer és el resultat de la transformació de cèl·lules normals a cèl·lules anormals que posteriorment proliferen a l'organisme. Poden envair altres teixits per mitjà del sistema sanguini i/o limfàtic (5,6).

### 4.2. Tipus de càncers

El terme tumor o neoplàsia, s'usa per designar una massa o col·lecció de cèl·lules, de teixit nou que prolifera de manera independent a les estructures circumdants i que no té propòsit fisiològic. Les neoplàsies no són completament autònomes, ja que precisen de nutrients i d'oxigen a través de l'aportament sanguini per poder mantenir la seva proliferació. Es classifiquen en dos grups, en base al dany que poden ocasionar sobre l'organisme i a les seves característiques proliferatòries (5):

- Neoplàsies benignes. Són tumors localitzats que formen una massa solida amb vores limitades i, freqüentment, encapsulats. Generalment, solen detenir el seu creixement quan arriben als límits d'altres teixits, ja que responen a mecanisme homeostàtics. Creixen lentament i tenen una mida estable. Això, permet eliminar-los fàcilment i no solen recidivar.
- Neoplàsies malignes. També s'utilitza el terme “càncer” per referir-se a elles. A diferència de les anteriors, aquestes proliferen ràpidament i no responen als mecanismes homeostàtics de l'organisme. Es presenten en formes irregulars. A mesura que creixen, solen travessar els teixits circumdants, provocant hemorràgies,



inflamació i necrosis. Les cèl·lules malignes del tumor primari poden viatjar a través de la sang o la limfa i poden envair altres teixits i òrgans del cos, formant un tumor secundari anomenat metàstasi. Aquests tipus de neoplàsies tendeixen a reaparèixer després de la resecció quirúrgica o d'altres tractaments.

### **4.3. Epidemiologia**

Els cinc tipus de càncer predominants al món –de major a menor- són el càncer de pulmó, el càncer de pit, el càncer colorectal, el càncer de pròstata i, per últim, el càncer d'estómac (7).

Segons constata l'Agència Internacional per la Investigació del Càncer (IARC), l'any 2012 van haver 14.090.100 nous casos de càncer a nivell mundial; havent 7.054.446.000 habitants al món. Per altra banda, es van donar 8.201.600 defuncions degudes al càncer.

Pel que fa a Espanya, la xifra de nous casos a l'any 2012 va ser de 215.534 mentre que la població total era de 46.771.000 d'habitants. El nombre de morts causades pel càncer en aquell any va ser de 102.762 casos. A diferència de nivell mundial, el càncer que més afecta és el colorectal, seguit pel de pròstata, pulmó, pit i, finalment, el de bufeta (8).

Pel que respecta a Catalunya, cada any es diagnostiquen aproximadament 33.715 nous casos de càncer, tenint una població de 7.519.000 habitants (9). Per altra banda, el nombre de defuncions atribuïbles al càncer en aquesta regió és de 15.724 persones a l'any (10).

### **4.4. Factors de risc**

Els factors de risc fan que un individu o una població tinguin més probabilitats a patir una determinada malaltia. El coneixement i la valoració dels factors de risc són especialment importants en l'assessorament dels pacients i les famílies sobre les mesures preventives del càncer (5).

Alguns factors de risc del càncer no es poden evitar –no modificables-, però n'hi ha d'altres que es poden evitar -modificables-. Aquests últims són aquells que una persona pot controlar.

Pel que fa al primer grup, s'hi troba l'herència genètica. S'estima que un 5-10% de les neoplàsies malignes tenen component hereditari. El BRCA1 i el BRCA2 són gens humans que produeixen proteïnes supressores de tumors. Aquestes proteïnes ajuden a reparar l'ADN danyat i, per tant, tenen el paper d'assegurar l'estabilitat del material genètic cel·lular. Quan un d'aquests gens té una mutació o alteració, el dany a l'ADN no es pot reparar



adequadament. A conseqüència d'això, les cèl·lules tenen més possibilitats de presentar alteracions genètiques addicionals que poden conduir al càncer (5,11).

També s'engloben dins d'aquest grup el gènere –el qual suposa un factor de risc en certs tipus de càncer com el de pit, pròstata...- i l'edat –ja que es tracta d'una malaltia associada a l'envelliment- (5).

En el segon grup, els factors de risc modificables, tenen molta importància a l'hora de prevenir aquest grup de patologies, ja que si s'evités l'exposició a ells, es podrien prevenir molts tipus de càncer. El tabac és un exemple d'aquest grup. Es vincula fortament amb un augment del risc de molts tipus de càncer (5,11).

Les infeccions també s'associen a una major probabilitat de patir càncer. En concret, els virus i bacteris que es relacionen amb més amb cent tipus de càncer són (11):

- Virus del papil·loma humà (VPH). Augmenta el risc de patir càncer de col·l uterí, penis, vagina, anus i orofaringe.
- Virus de la hepatitis B i hepatitis C. Augmenten el risc de càncer de fetge.
- Virus d'Epstein-Barr. Augmenta el risc de limfoma de Burkitt.
- Bacteri *Helicobacter Pylori*. Augmenta el risc de càncer d'estómac.

Altres factors modificables són la radiació –ultra violeta i ionitzant, sobretot-, els fàrmacs immunosupressors –que disminueixen la capacitat de l'organisme per evitar la formació de càncer-, l'estrès –si és sostingut i no controlat manté hormones com l'adrenalina i el cortisol a nivells elevats, el que pot dur a cansament sistemàtic i deteriorament de la vigilància immunitària-, la professió –els riscos variaran segons la professió, podent haver el risc de radiació solar, radiacions ionitzants, l'exposició a químics cancerígens...-. També són riscos modificables l'obesitat –ja que la grassa corporal es vincula amb un major risc de tumors hormonodepenents (12)-, l'exposició solar –per la major quantitat de radiació ultra violeta degut al degradament de la capa d'ozó-, el consum d'alcohol –ja que potencia el contacte entre substàncies cancerígenes com el tabac i les cèl·lules progenitores que revesteixen la cavitat oral, la laringe i l'esòfag- i el consum de drogues –actuen com a promotores del càncer per la capacitat inhibidora del sistema immunològic i en el cas de la marihuana, produeix dany cromosòmic que condueix a alteracions en l'ADN i mutacions genètiques que provoquen càncer- (5,11).



Un altre factor modificable molt important és l'alimentació. Algunes substàncies que s'afegeixen per la preparació o conservació d'alguns aliments es consideren genotoxiques, com les nitrosamines i els indoles nitrosos, presents en embotits, adobats i salaons. També es considera cancerigen el substitut del sucre, la sacarina sòdica (5).

Altres aliments rics en grassa i pobres en fibra afavoreixen certs tumors, ja que ocasionen una producció excessiva o una eliminació deficient dels productes finals del metabolisme –tals com els àcids biliars-. En la carn i el peix excessivament fregits o rostits es poden formar potents compostos cancerígens que poden causar càncer (5).

Per altra banda, l'ús reiterat de grassa a elevades temperatures per fregir els aliments produeix alts nivells d'hidrocarburs policíclics que augmenten notablement el risc de patir càncer (5).

S'ha de dir, però, que resulta difícil estudiar els efectes de l'alimentació en el càncer, ja que una persona pot menjar aliments que protegeixin del càncer, però a la vegada, menjar-ne que augmentin el risc de la patologia (11).

## **4.5. Etiologia**

L'etiologia del càncer es deu a factors interns (substàncies químiques, radiació i virus) i factors externs (hormones, alteracions immunitàries i mutacions heretades), que poden actuar conjunta o separatament per desencadenar o afavorir la carcinogenia –producció o origen del càncer- (5).

### **4.5.1. Carcinogenia**

L'origen del càncer, pot explicar-se per diverses teories (5). La teoria de la mutació cel·lular ho explica a partir de mutacions en l'ADN cel·lular, degudes a l'exposició a agents cancerígens i en la qual la reparació de l'ADN no s'ha pogut realitzar o s'ha fet defectuosament. Una altra teoria, ho explica per mitjà dels oncogens. Aquests, són gens que afavoreixen la multiplicació cel·lular i són capaços de generar característiques tumorals. Un exemple d'aquests són el BRCA-1 i el BRCA-2 –associats al càncer de mama-. Així, la disminució de la vigilància immunitària de l'organisme –per exemple en època d'estrès o en resposta a agents cancerígens- pot permetre l'expressió d'oncogens. Per últim, la teoria dels gens supressors tumorals, explica que aquests gens són capaços d'inhibir els oncogens, però que es poden desactivar per deleció o mutació (5).

De manera general, per a que es formi un càncer, és necessari que l'ADN estigui danyat –ja



sigui per herència o a conseqüència de factors externs- i que hi hagi un deteriorament del sistema immunitari, disminuint la capacitat de l'ésser per destruir les cèl·lules alterades (5).

Actualment, es coneixen certs agents que provoquen càncer, o si mes no, tenen una forta relació amb certs tipus de càncer, per exemple certs virus, fàrmacs, hormones i agents físics i químics (5).

Els agents cancerígens es poden classificar en dos grups (5):

- Agents cancerígens genotoxics. Alteren directament l'ADN i causen mutacions.
- Agents promotors. Causen altres efectes adversos, tals com la citotoxicitat, desequilibris hormonals, immunitat alterada o dany tissular crònic. Aquests no provoquen càncer en absència de cèl·lules prèviament danyades. Sovint, és necessari un contacte intens i perllongat amb cèl·lules alterades.

#### 4.5.2. Fases del càncer

En el procés tumoral, en el qual una cèl·lula normal es torna cancerígena, hi ha tres fases: iniciació, promoció i progressió del tumor. Durant la primera fase, l'ADN de la cèl·lula ha sofert una mutació genètica, que condueix a l'activació d'oncogens i a la inactivació de gens supressors de tumors. En la segona fase, es produeix una expansió de les cèl·lules alterades, a causa de l'augment de la proliferació cel·lular i la reducció de l'apoptosi. Finalment, la invasió i la metàstasi, junt amb l'augment de la mida del tumor, constitueixen característiques de la tercera fase, la progressió del tumor (5).

#### 4.5.3. Característiques de les cèl·lules malignes

Existeixen 6 alteracions essencials en la fisiologia cel·lular que caracteritza a la cèl·lula tumoral: l'autosuficiència en les senyals de creixement, la insensibilitat a les senyals inhibidores de creixement, l'anul·lació de la mort cel·lular programada -apoptosi-, il·limitat potencial reproductor, generació del propi aportament sanguini -angiogènesi sostinguda- i invasió cel·lular i metàstasi. Tanmateix, la mutació cel·lular sembla ser un procés seqüencial que afecta a successives generacions de cèl·lules, on cada generació està més alterada que l'anterior, existeixen diferències distintives al nucli i citoplasma, així com una forma diferent a les cèl·lules d'aquell teixit, desvien nutrients del hoste per cobrir les pròpies necessitats i són capaces de produir hormones necessàries per al seu creixement (5).



#### 4.5.4. El paper del sistema immunitari

Les cèl·lules natural killer (NK) són un tipus de glòbuls blancs, que actuen davant de bacteris, virus o noves cèl·lules canceroses. Aquestes, no precisen del reconeixement dels antígens per tal d'atacar; sinó que al detectar un intrús, el rodegen i s'intenten enganxar a la membrana. Un cop han entrat amb contacte amb les cèl·lules canceroses, hi alliberen vesícules i armes químiques (perforina i granzims) al seu interior a través de la membrana. Aquestes, activen l'apoptosi, amb el que s'aconsegueix la destrucció del nucli cel·lular. Per altra banda, els macròfags, s'encarreguen d'eliminar les restes de la cèl·lula que ha mort i els limfòcits T, produeixen anticossos i citocines que activen els limfòcits i les NK perquè siguin més actius enfront al càncer. A més a més, aquests últims, poden unir-se als antígens de superfície presents en les cèl·lules canceroses; quan ho fan, injecten granzims que destrueixen les cèl·lules canceroses (5).

El càncer, per contrarestar l'acció immunitària, fa que les seves cèl·lules alliberin factors immunosupressors com el factor de creixement i transformació beta, que inactiva el sistema immunitari i el bloqueja. Tanmateix, emmascaren els antígens presents a les seves superfícies per a que els limfòcits T no les reconguin. Creen a la seva membrana unes molècules anomenades lligant de Fas que retornen els granzims enviats pels limfòcits T cap a ells mateixos (13,14).

Per altra banda, les nostres emocions, sentiments i creences influeixen sobre el sistema immunitari. les intervencions psicosocials que ensenyen als pacients amb càncer a gestionar l'estrès, han estat molt positives, ja que milloren l'activitat de les NK i ofereixen un millor pronòstic (15).

#### 4.5.5. Inflamació

Quan la presència de substàncies inflamatòries –tals com les citocines, prostaglandines, leucotriens i tromboxans produïdes pels macròfags- i cèl·lules immunitàries és contínua i intensa, els teixits afectats s'irriten. Si la inflamació es produeix en un teixit amb cèl·lules danyades o precanceroses, aquestes s'aprofitaran de la inflamació crònica per créixer i expandir-se, ja que aprofiten la xarxa de vasos –per aconseguir nutrients- i els factors de creixement creats en aquest ambient per al propi benefici (16).



Per altra banda, durant el creixement i l'expansió de les cèl·lules canceroses, aquestes es valen en gran mesura de la substància més proinflamatòria que existeix, secretat per elles mateixes (16). Aquest factor es coneix amb el nom de NF-kappaB, o Nuclear Factor kappa B, i la inhibició de la seva producció aconsegueix que la majoria de les cèl·lules canceroses es tornin vulnerables, a part d'impedir que provoquin metàstasi (17). En un article publicat pel doctor Albert Baldwin (18), aquest afirmava que “Pràcticament tots els agents anticancerígens són inhibidors del NF-kappaB”. Estudis epidemiològics (19–21) han demostrat que persones que prenen regularment AINEs –antiinflamatoris no esteroïdals- tenien un risc menor de desenvolupar càncer en comparació a persones que no prenen aquests fàrmacs.

#### 4.5.6. Estrès oxidatiu

En l'origen del càncer, també té molt de pes tant l'estrès oxidatiu com els radicals lliures – productes de rebuig generats per les cèl·lules-. Quan existeix un excés d'aquests radicals o un dèficit de substàncies que els neutralitzin (antioxidants), es produeix una acumulació d'aquests productes que ataquen a les cèl·lules. És el que s'anomena estrès oxidatiu. Això, produeix una destrucció en el teixit connectiu de les cèl·lules sanes. Aquest normalment actua a mode de xarxa per atrapar el càncer, impedit-li la progressió; sense el teixit connectiu, doncs, el càncer pot expandir-se amb facilitat. A més a més, l'estrès oxidatiu produeix mutacions en l'ADN de les cèl·lules i activa als oncogens (16).

#### 4.5.7. Angiogenesis

Per a que un càncer pugui progressar necessita l'aportament adequat d'oxigen i nutrients. El nostre organisme utilitza el procés d'angiogenesis per reparar un teixit, per exemple quan hi ha una ferida. En el cas del càncer, l'angiogenina, substància creada pels tumors, obliga als vasos sanguinis del nostre cos a acostar-se i a crear-ne de nous, garanteix aquest aportament de nutrients i oxigen, necessari per a que es desenvolupi un càncer (22).





## **5. Objectius**

### **5.1. Objectiu general**

- Avaluar l'efecte de l'alimentació en la prevenció del càncer.

### **5.2. Objectius específics**

- Determinar, si n'hi ha, aliments o suplements alimentaris que afavoreixin l'aparició del càncer.
- Determinar aliments/suplements alimentaris que previnguin de l'aparició del càncer.
- Elaborar una guia de recomanacions d'aliments/suplements alimentaris preventius i/o carcinogènics.

## **6. Metodologia**

Per tal de donar resposta a l'objectiu plantejat, s'ha decidit dur a terme una revisió sistemàtica (RS). Amb aquesta s'aconsegueix sintetitzar tots els resultats trobats en relació a un tema determinat i donar respostes més consistents a preguntes clíniques –estudis similars amb resultats afins apropen al coneixement de la realitat- (23). Així doncs, les RS tenen per objectiu reunir tota l'evidència empírica que compleix amb uns criteris d'elegibilitat prèviament establerts, amb la finalitat de respondre una pregunta específica d'investigació. Utilitza mètodes sistemàtics i explícits que s'elegeixen per tal de minimitzar els biaixos, aportant resultats més fiables a partir dels quals es pugui extreure conclusions i prendre decisions (24). Així mateix, segueix amb els principis de la investigació primària i es realitza amb el mateix rigor (25).

Es realitzarà una cerca bibliogràfica en base a una metodologia de cerca determinada. Després, es durà a terme una preselecció, en la qual només s'inclouran aquells estudis que compleixin els criteris d'inclusió esmentats i farà un anàlisi crític d'aquests. No obstant, malgrat tractar-se d'una RS, enlloc de realitzar la revisió dels estudis amb dos persones per evitar biaixos en la valoració crítica, aquest procés s'ha dut a terme amb un investigador exclusiu. S'ha procurat que la qualitat d'aquesta RS sigui tan vàlida com la d'una RS clàssica, seguint un mètode planificat i protocolaritzat.



## **Preguntes**

1. En pacients sans, un tipus dieta concreta, l'alimentació rica un tipus d'aliment o grup alimentari o els suplementos nutricionals, redueixen/augmenten la incidència de càncer, en comparació a una dieta baixa o nul·la en l'aliment a avaluar o el grup alimentari estudiat o a placebo?
2. El tipus d'alimentació que una persona sana segueix, pot influir en el desenvolupament d'aquesta malaltia?
3. Quins tipus d'aliments tenen influència en la prevenció del càncer?

### **6.1. Justificació del treball**

Avui dia, l'actual Sistema Sanitari adoptat a Espanya i Catalunya es centra bàsicament en l'atenció individual als processos aguts de la malaltia, prestada de manera reactiva i fragmentada. Ho fa des d'un enfocament gairebé exclusiu biomèdic i deixant de banda la prevenció de malalties cròniques (26). Fins l'actualitat, aquest model ha estat eficient a l'hora d'abordar els problemes de salut de la població (27). No obstant, l'envelliment d'aquesta, les millores a la salut pública i a l'atenció sanitària i l'adopció de determinats estils de vida en aquests últims anys, han condicionat que el patró epidemiològic dominant estigui representat per les malalties cròniques, tals com el càncer (26,27). Així doncs, la transformació cap a un model centrat en la prevenció i la gestió de les condicions de salut cròniques, és imprescindible per a que el Sistema Nacional de Salut sigui sostenible i pugui seguir complint la seva funció social satisfactòriament (26).

Així mateix, el repte que declara la OMS (Organització Mundial de la Salut) en el segle XXI, és fer front a la càrrega mundial de les malalties no transmissibles, estant relacionades algunes d'aquestes (malalties cardiovasculars, diabetis, càncer, malalties respiratòries cròniques, etc.) amb determinants de la salut comuns associats als estils de vida. Alguns exemples en són el tabac, el consum nociu d'alcohol, dieta inadequada, insuficient activitat física... per tant, són modificables per mitjà de la promoció de la salut i activitats preventives (28).

Just en aquest punt, esdevé la emergent importància d'actuar front la prevenció, enlloc de fer-ho en el tractament de patologies i/o símptomes clínics. Des de la perspectiva d'infermeria, això suposa un gran canvi en la manera d'actuar. Acotant aquest fet a la temàtica d'aquesta RS, dieta com a mètode preventiu del càncer, és important conèixer quins són quins són els factors de risc/protectors i els mecanismes pels quals es desenvolupa un càncer. D'aquesta



manera, infermeria podrà dur a terme recomanacions en la dieta, que estiguin recolzades per l'evidència científica.

Així doncs, amb aquesta RS, es podrà aportar evidència que recolzi quins tipus d'aliments/suplements són carcinogènics/preventius, podent recomanar a la població la presa o evitació d'aquests, sobretot en la pràctica assistencial duta a terme des d'infermeria familiar i comunitària i gestió de casos en infermeria.

## **6.2. Criteris de selecció**

Els criteris de selecció dels articles utilitzats per aquesta RS seran els següents:

### *Criteris d'inclusió*

- El disseny d'investigació inclòs serà l'assaig clínic aleatoritzat.
- Que tinguin com a població persones sanes (sense antecedents de càncer).
- La intervenció d'aquests estudis –variable independent- ha de ser un tipus d'alimentació concreta o rica en algun grup alimentari, dieta concreta o suplement alimentari.
- En els articles, el grup control haurà d'alimentar-se escassa o nul·lament amb el tipus d'aliment(s) o suplement(s) estudiat(s) o prendre's placebo.
- El resultat a estudiar –variable dependent- haurà de ser la incidència de càncer.

### *Criteris d'exclusió*

- Articles que estudiïn l'alimentació, en la prevenció secundària del càncer.

## **6.3. Justificació dels criteris d'inclusió**

En aquesta RS s'ha procurat que les decisions d'inclusió dels articles es basin d'acord amb els objectius de la RS i no en regles arbitràries, intentant minimitzar el biaix del revisor (24).

### ➤ Disseny de la investigació

Inicialment, es va decidir incloure només ACAs, ja que aquest tipus d'estudis són els estudis amb major rigor científic i responen a la hipòtesi plantejada. Així ho recolza el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), atorgant una qualitat de l'evidència alta –on l'estimador de l'efecte es



troba molt proper a l'efecte real-; més encara, si no hi ha limitacions importants en el disseny i execució de l'estudi (29).

➤ Població

Tan sols s'accepten aquells estudis en els que només persones sanes que no tinguin història de càncer formin part de la població a estudiar, ja que en aquesta RS s'avalua la influència de la dieta en la prevenció primària del càncer.

➤ Intervenció –variable independent-

En els articles, la intervenció ha de ser concreta, basant-se en algun grup alimentari o aliment, suplement alimentari o dieta concretes, per poder atribuir l'efecte protector/carcinogenic de la dieta en el desenvolupament del càncer. No hauria d'existir cap altra variable en els subjectes d'estudi, ja que sinó els resultats no es podrien atribuir exclusivament al factor dieta.

➤ Comparació

Dins de l'estudi, s'ha de realitzar amb persones que tinguin un estat basal de salut similar al grup intervenció i, a més a més, s'alimenti amb algun aliment/suplement diferent en comparació al grup intervenció.

➤ Resultat –variable dependent-

Estudis en els quals s'estudiï la incidència total de càncer invasiu o qualsevol tipus de càncer.

#### **6.4. Metodologia de cerca**

La cerca s'ha dut a terme per mitjà de dues bases de dades: Pubmed, Cinahl Plus, Scopus i Cuiden. Així mateix, s'usaran articles, llibres, treballs, guies, protocols, etc. per dur a terme el treball. No obstant, en la intervenció només s'utilitzaran de manera exclusiva ACAs.

Els professionals que tinguin experiència tant pel que fa al tipus d'estudi realitzat (RS) com al tipus d'informació tractada (càncer i alimentació), seran una eina de suport per al desenvolupament i realització del treball.

Per realitzar la cerca bibliogràfica, s'ha construït la tàctica de cerca a partir de l'estratègia PICO:

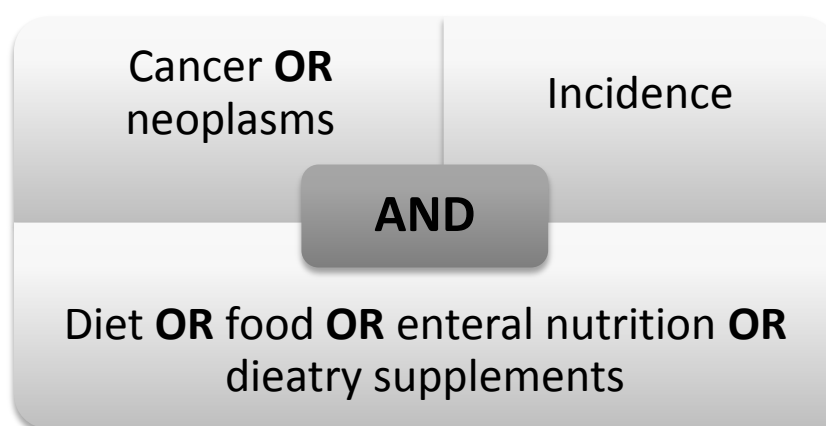


Taula 1. Estratègia PICO

<b>P (població)</b>	Persones sanes (sense antecedents de càncer)
<b>I (exposició)</b>	Presa aliments, dieta o suplements alimentaris determinats
<b>C (comparació)</b>	Persones que no s'alimenten a base de X aliments/suplements o placebo
<b>O (conseqüències)</b>	Incidència de càncer

Un cop establerts els termes de la cerca i utilitzats els operadors booleans per cadascun dels 4 components de l'estratègia PICO, les paraules clau s'han relacionat en la següent estratègia final:

Figura 1. Estratègia de cerca



### Justificació de l'estratègia de cerca

Els termes MeSH (Medical Subject Headings), MH (Subject Heading) o termes generals emprats en la cerca realitzada, s'han elegit acuradament, per tal de realitzar una cerca de qualitat, en la qual s'incloguin el màxim d'articles rellevants respecte el tema d'estudi.

Pel que fa al factor de risc/preventiu d'estudi, s'han emprat els termes MeSH:

- ✓ “**diet**”; curs regular de menjar i beure adoptat per una persona.
- ✓ “**food**”; substància presa que aporta aliment.
- ✓ “**enteral nutrition**”; suport nutricional donat a través del canal alimentari o qualsevol



ruta connectada al sistema gastrointestinal.

- ✓ “**dietary supplements**”; presa de capsules, pastilles o líquids per via oral que contenen ingredients de la dieta, augmentant la ingesta de nutrients.

No s’han inclòs els Mesh:

- ✗ “**nutrition therapy**” o “**diet therapy**”; millora de l’estat de salut d’un individu, ajustant la quantitat, qualitat i mètodes de presa dels nutrients o d’aliments. *Com que el que es pretén és conèixer quins aliments prevenen del càncer (doncs, no milloren l’estat de salut) o quins en són un factor de risc, s’ha descartat tal opció de cerca.*
- ✗ “**nutrition status**”; estat del cos en relació a la presa de nutrients. *No es refereix pas a quelcom concret (com ho és en la present RS, la incidència de càncer).*
- ✗ “**food habits**”; preferències alimentaris adquirides o apreses. *No s’adapta a la present investigació.*

S’ha utilitzat un únic terme MeSH referit al càncer, que en aquest cas és “**neoplasms**”. No s’ha acotat la cerca a un tipus o diferents tipus determinats de càncer, ja que es vol investigar sobre la prevenció de càncer en general. Segons la base de dades emprada també s’ha utilitzat el terme “**cancer**”.

Per últim, per cercar evidència que inclogui el terme incidència s’ha utilitzat el MeSH:

- ✓ “**incidence**”; nombre de nous casos d’una malaltia determinada durant un període determinat i en una població específica.

No s’ha inclòs el MeSH:

- ✗ “**epidemiology**”; *engloba altres mesures de freqüència.*

S’han utilitzat els operadors booleans:

- **OR**: entre paraules de text, sinònims i termes relacionats. Ja que aquest tipus d’operador resulta especialment útil per tal de recuperar tots aquells articles que continguin almenys un dels termes de cerca (24).
- **AND**: entre les series de termes referides, en aquest cas, a tipus de malaltia en qüestió, factor que es pretén estudiar (nutrició/dieta) i el resultat que es vol conèixer (incidència). Això limitarà el conjunt recuperat a articles que continguin aquestes tres sèries de termes, excloent articles potencialment útils que no contenen al menys un terme de cada una de les tres series (24).



Com ja s'ha dit, s'han realitzat quatre cerques bibliogràfiques:

**Primera cerca realitzada a la base de dades Pubmed:**

1. #1 "Diet"[Mesh] 200097
2. #2 "Food"[Mesh] 544697
3. #3 "Enteral Nutrition"[Mesh] 16023
4. #4 #1 OR #2 OR #3 694715
5. #5 "Neoplasms"[Mesh] 2656016
6. #6 "Incidence"[Mesh] 181817
7. #7 #4 AND #5 AND #6 1482
8. **#8 (#4 AND #5 AND #6) Filters: Randomized Controlled Trial; Humans; Field: Title/Abstract 87**

➔ S'han utilitzat 21 articles.

**Segona cerca realitzada a la base de dades Cinahl Plus:**

1. (MH "Diet") 35,697
2. (MH "Food") 9,170
3. (MH "Nutrition") 18,940
4. (MH "Dietary Supplements") 13,793
5. (MH "Diet") OR (MH "Food") OR (MH "Nutrition") OR (MH "Dietary Supplements") 69,863
6. (MH "Neoplasms") 49,851
7. (MH "Incidence") 37,916
8. **((MH "Diet") OR (MH "Food") OR (MH "Nutrition") OR (MH "Dietary Supplements")) AND (MH "Neoplasms") AND (MH "Incidence") 39**

➔ S'han utilitzat 11 articles.

**Tercera cerca realitzada a la base de dades Scopus:**

1. (TITLE-ABS-KEY(diet) OR TITLE-ABS-KEY(food) OR TITLE-ABS-KEY(nutrition) OR TITLE-ABS-KEY(dietary supplements)) 1,548,814
2. (TITLE-ABS-KEY(neoplasms) OR TITLE-ABS-KEY(cancer)) 3,077,993



3. (TITLE-ABS-KEY(incidence) 903,229
4. TITLE-ABS-KEY(randomized controlled trial) 535,685
5. (TITLE-ABS-KEY(diet) OR TITLE-ABS-KEY(food) OR TITLE-ABS-KEY(nutrition) OR TITLE-ABS-KEY(dietary supplements)) AND (TITLE-ABS-KEY(neoplasms) OR TITLE-ABS-KEY(cancer)) AND (TITLE-ABS-KEY(incidence)) AND (TITLE-ABS-KEY(randomized controlled trial)) 986
6. (TITLE-ABS-KEY(diet) OR TITLE-ABS-KEY(food) OR TITLE-ABS-KEY(nutrition) OR TITLE-ABS-KEY(dietary supplements)) AND (TITLE-ABS-KEY(neoplasms) OR TITLE-ABS-KEY(cancer)) AND (TITLE-ABS-KEY(incidence)) AND (TITLE-ABS-KEY(randomized controlled trial)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA, "NURS")) 65

➔ S'han utilitzat 4 articles.

**Quarta cerca realitzada a la base de dades Cuiden:**

**(Dieta or Alimentos or Suplementos nutritivos or Comidas or Antioxidantes) and (Cáncer or Neoplasmas) and Incidencia 10**

➔ S'han utilitzat 0 articles.

D'aquestes quatre cerques realitzades, s'han obtingut un total de 36 articles potencialment útils en aquesta RS. En la següent taula, doncs, es mostren els articles inicialment inclosos segons els criteris d'inclusió. Com durant aquesta primera selecció només s'han tingut en compte els títols i els abstracts dels articles, no tots acaten realment els criteris d'inclusió esmentats inicialment. Així doncs, al realitzar-se la revisió del text complert, sis estudis s'han eliminat.



**Taula 2. Criteris d'inclusió en els articles cercats**

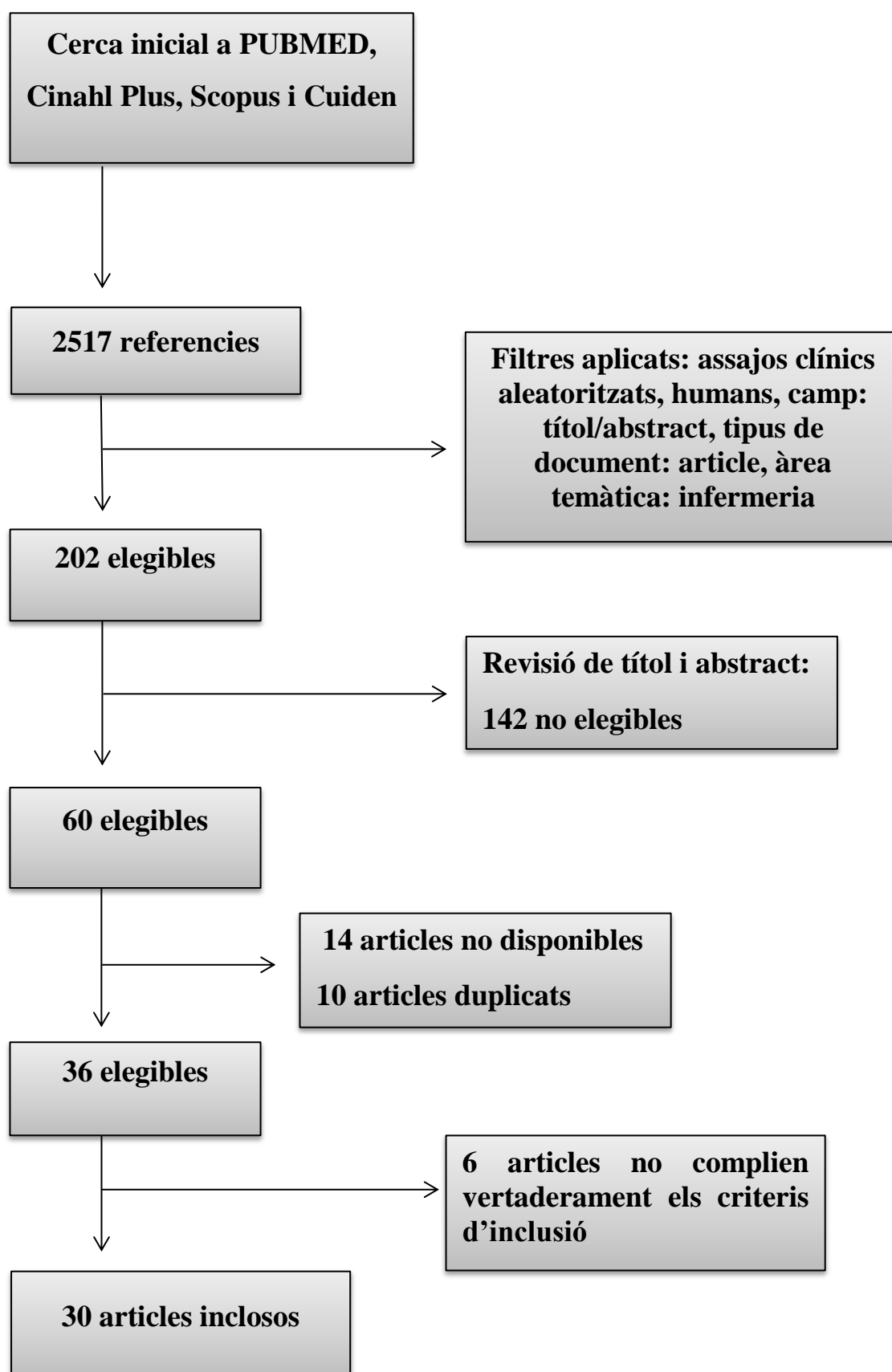
Article	Criteris d'inclusió				
	Disseny d'investigació	Població	Intervenció	Grup control	Resultat
Andreeva et al. (30)	✓	✓	✓	✓	✓
Marshall et al. (31)	✓	✓	✓	✓	✓
Albanes et al. (32)	✓	✓	✓	✓	✓
Wright et al. (33)	✓	✓	✓	✓	✓
Rautalahti et al. (34)	✓	✓	✓	✓	✓
Figueiredo et al. (35)	✓	✗	✓	✓	✓
Zhang et al. (36)	✓	✓	✓	✓	✓
Algotar et al. (37)	✓	✓	✓	✓	✓
Martin et al. (38)	✓	✓	✓	✓	✓
Avenell et al. (39)	✓	✓	✓	✓	✓
Reid et al. (40)	✓	✗	✓	✓	✓
Lin et al. (41)	✓	✓	✓	✓	✓
Klein et al. (42)	✓	✓	✓	✓	✓
Lotan et al. (43)	✓	✓	✓	✓	✓
Lappe et al. (44)	✓	✓	✓	✓	✓
Ma et al. (45)	✓	✓	✓	✓	✓
Duffield-Lillico et al. (46)	✓	✗	✓	✓	✓
Hennekens et al. (47)	✓	✓	✓	✓	✓
Frieling et al. (48)	✓	✓	✓	✓	✓
Wang et al. (49)	✓	✓	✓	✓	✓
Gaziano et al. (50)	✓	✓	✓	✓	✓
Lee et al. (51)	✓	✓	✓	✓	✓
Lee et al. (52)	✓	✓	✓	✓	✓
Slate et al. (53)	✓	✗	✓	✓	✓
Brunner et al. (54)	✓	✓	✓	✓	✓



Wactawski-Wende et al. (55)	✓	✓	✓	✓	✓
Chlebowski et al. (56)	✓	✓	✓	✓	✓
Tang et al. (57)	✓	✓	✓	✓	✓
Prentice et al. (58)	✓	✓	✓	✓	✓
Gamba et al. (59)	✓	✓	✓	✓	✓
Beresford et al. (60)	✓	✓	✓	✓	✓
Hercberg et al. (61)	✓	✓	✓	✓	✓
Ezzedine et al. (62)	✓	✓	✓	✓	✓
Pouchieu et al. (63)	✗	✓	✓	✓	✓
Wang et al. (64)	✓	✓	✓	✓	✓
Tokudome et al. (65)	✓	✗	✓	✓	✓

Finalment es van utilitzar 30 articles, els quals complien realment els criteris d'inclusió definits.

Figura 2. Diagrama de flux de la cerca bibliogràfica





## 7. Intervenció

La intervenció realitzada en el present treball, consistirà en dur a terme una valoració dels estudis que compleixen els criteris d'inclusió. Així, un cop seleccionats els articles, s'haurà de valorar el seu rigor metodològic, valorar críticament, per tal de considerar o no que els resultats de la investigació siguin vàlids i reals.

S'ha establert, que el **nivell d'evidència** acceptat en aquest treball serà (66):

- **Nivell II** – Evidència obtinguda almenys d'un assaig clínic amb assignació aleatòria ben dissenyat.

La valoració crítica és un procés d'examinació acurat i sistemàtic de l'evidència trobada, per tal de jutjar la seva fiabilitat, el seu valor i rellevància en un context particular. Constitueix una pràctica essencial per la infermeria basada en l'evidència, ja que permet als infermers trobar i utilitzar la evidència fiable i eficient (67). Per tal de dur a terme la valoració, s'han utilitzat les eines d'avaluació crítica del "Centre for Evidence-Based Medicine" (CEBM) (68). En [l'Annex 1](#) es mostra el model original seguit en aquest treball. Aquesta eina consisteix en un qüestionari, corresponent als criteris de selecció, mitjançant el qual es durà a terme la valoració crítica de cadascun dels articles. Es donarà resposta a cada pregunta amb tres respostes vàlides; "sí", "no" o "no està clar". Només s'acceptaran aquells estudis que responguin "sí" a totes les preguntes, ja que garantiran que la metodologia de l'estudi s'ha realitzat de manera correcta, considerant-se més fiables.



Taula 3. Qüestionari d'avaluació de la validesa interna

ARTICLES	CRITERIS						Com de gran es l'efecte del tractament?	Com n'és de precís l'estimador de l'efecte del tractament?	Selecció de l'estudi
	Va ser l'assignació dels pacients al tractament aleatòria?	Van ser grups similars a l'inici de l'assaig?	A part del tractament assignat, els grups van ser tractats igualment?	Es van tenir en compte tots els pacients que van ingressar a l'assaig? Van ser analitzats al grup en el qual van ser aleatoritzats?	Van ser els mesuraments objectius o es van mantenir emmascarats al tractament que estaven rebent als pacients i als tractants?				
SU.FOL.O3	Andreeva et al. (30)	Si	Si	Si	Si/ Si	Si	<b>Incidència general de càncer</b>		✓
							Grup vitamina B: HR 1.15	95% IC= 0.85-1.55	
							Grup àcids grassos: HR 1.17	95% IC= 0.87-1.58	
							<b>Incidència general de càncer</b>		
							Grup àcids grassos (homes): HR 0.99	95%IC= 0.71-1.37	
SWOG	Marshall et al. (31)	Si	Si	Si	No/ Si	Si	Grup àcids grassos (dones): HR 3.02	95%IC= 1.33-6.89	✗
							<b>Incidència de càncer de pròstata</b>		
							Grup seleni: RR 0.97	95% IC= 0.68-1.39	



ATBC Study	Albanes et al. (32)					<b>Incidència de càncer de pulmó (CP)</b>		
						Grup alfa-tocoferol: RR 0.99	95% IC= 0.87–1.13	
						Grup beta-carotè: RR 1.16	95% IC= 1.02–1.33	
						<b>Incidència de CP en participants fumadors ≥20 cigarrets diaris</b>		
						Grup beta-carotè: RR 1.25	95% IC= 1.07-1.46	
						<b>Incidència de CP en participants fumadors de 5-19 cigarrets diaris</b>		
						Grup beta-carotè: RR 0.97	95% IC= 0.76-1.23	
						<b>Incidència de CP en participants que prenen ≥11g diaris d’etanol</b>		
	Si	Si	Si	Si/ Si	Si	Grup beta-carotè: RR 1.35	95% IC= 1.01-1.81	✓
						<b>Incidència de CP en participants que prenen &lt;11g diaris d’etanol</b>		
					Grup beta-carotè: RR 1.03	95% IC= 0.85-1.24		
	Wright et al. (33)					<b>Incidència de càncer bucal i faringe</b>		
						Grup alfa-tocoferol: RR 0.84	95% IC= 0.42-1.66	
						Grup alfa-tocoferol+ beta-carotè: RR 0.95	95% IC= 0.49-1.84	
						Grup beta-carotè: RR 0.84	95% IC= 0.42-1.66	
						<b>Incidència de càncer d’esòfag</b>		
						Grup alfa-tocoferol: RR 0.86	95% IC= 0.29-2.56	
						Grup alfa-tocoferol+ beta-carotè: RR 0.72	95% IC= 0.23-2.27	
						Grup beta-carotè: RR 0.86	95% IC= 0.29-2.56	

**Recomanacions dietètiques vers la prevenció del càncer en l'educació sanitària de la població. Revisió sistemàtica de la literatura**



Rautalahti et al. (34)							Incidència de càncer de laringe		
							Grup alfa-tocoferol: RR 1.00	95% IC= 0.51-1.97	
							Grup alfa-tocoferol+ beta-carotè: RR 0.59	95% IC= 0.27-1.29	
							Grup beta-carotè: RR 0.71	95% IC= 0.34-1.48	
							Incidència de carcinoma de pàncrees		
							Grup alfa-tocoferol: RR 1.34	95% IC= 0.88-2.05	
							Grup beta-carotè: RR 0.75	95% IC= 0.49-1.14	
WAFACS	Zhang et al. (36)	Si	Si	Si	Si/ Si	Si	Incidència general de càncer		✓
							Grup àcid fòlic+ vitamina B6+ vitamina B12 HR 0.97	95% IC= 0.79-1.18	
							Incidència de càncer de pit		
							Grup àcid fòlic+ vitamina B6+ vitamina B12 HR 0.83	95% IC= 0.60-1.14	
Phase 3	Algotar et al. (37)	Si	Si	Si	No/ Si	Si	Incidència de càncer de pròstata		✗
							Grup seleni 200µg/dia: HR 0.94	95% IC= 0.52-1.7	
							Grup seleni 400µg/dia: HR 0.90	95% IC= 0.48-1.7	
Martin et al. (38)		Si	Si	Si	Si / Si	No està clar	Incidència de càncer de pit		✗
							Grup int.: HR 1.19	95% IC= 0.91-1.55	
Avenell et al. (39)		Si	Si	Si	No / Si	No està clar	Incidència general de càncer		✗
							Grup vitamina D: HR 1.07	95% IC= 0.92-1.25	
							Grup calci: HR 1.06	95% IC= 0.91-1.23	

**Recomanacions dietètiques vers la prevenció del càncer en l'educació sanitària de la població. Revisió sistemàtica de la literatura**



<b>WACS</b>	Lin et al. (41)	Si	Si	Si	Si/ No està clar	Si	<b>Incidència general de càncer</b>		<b>×</b>
							Grup vitamina C: RR 1.11	95% IC= 0.95-1.30	
							Grup vitamina E: RR 0.93	95% IC= 0.79-1.09	
<b>SELECT</b>	Lotan et al. (43)	Si	Si	Si	No està clar/ No està clar	Si	Grup beta-carotè: RR 1.00	95% IC= 0.85-1.17	<b>×</b>
							<b>Incidència de càncer de pròstata</b>		
							Grup vitamina E: HR 1.17	99% IC=1.004-1.36	
							Grup seleni: HR 1.09	99% IC= 0.93-1.27	
							Grup seleni+ vitamina E: HR 1.05	99% IC= 0.89-1.22	
							<b>Incidència de càncer de bufeta</b>		
							Grup vitamina E: HR 1.05	IQR= 0.64-1.73	
<b>Lappe et al. (44)</b>		Si	No està clar	Si	Si/ Si	Si	Grup seleni: HR 1.13	IQR= 0.70-1.84	<b>×</b>
							Grup seleni+ vitamina E: HR 1.05	IQR= 0.63-1.70	
							<b>Incidència general de càncer</b>		
<b>Ma et al. (45)</b>		Si	No està clar	Si	Si/ Si	No està clar	Grup calci: RR 0.532	95% IC= 0.27-1.03	<b>×</b>
							Grup calci+ vitamina D3: RR 0.402	95% IC= 0.20-0.82	
							<b>Incidència general de càncer</b>		
<b>PHS I</b>	Hennekens et al. (47) Frieling et al. (48)	Si	Si	Si	Si/ Si	Si	Grup all: OR 0.80	95% IC= 0.53-1.20	<b>×</b>
							Grup vitamina C+ vitamina E+ seleni: OR 0.81	95% IC= 0.54-1.22	
							<b>Incidència general de càncer (excepte (càncer de pell no melanoma)</b>		
							Grup beta-carotè: RR 0.98	95% IC= 0.91-1.06	
							<b>Incidència de càncer de pell no melanoma</b>		
<b>PHS I</b>		Si	Si	Si	Si/ Si	Si	Grup beta-carotè: RR 0.98	95% IC= 0.92-1.05	<b>✓</b>



Recomanacions dietètiques vers la prevenció del càncer en l'educació sanitària de la població. Revisió sistemàtica de la literatura



PHS II						<b>Incidència de carcinoma de cèl·lules basals</b>		
						Grup beta-carotè: RR 0.99	95% IC= 0.92-1.06	
						<b>Incidència de carcinoma de cèl·lules escamoses</b>		
						Grup beta-carotè: RR 0.97	95% IC= 0.84-1.13	
	Wang et al. (49)					<b>Incidència general de càncer</b>		
						Grup vitamina E: HR 1.02	95% IC= 0.95-1.10	
						<b>Incidència de càncer de pròstata</b>		
						Grup vitamina E: HR 0.99	95% IC= 0.89-1.10	
						<b>Incidència general de càncer</b>		
						Grup vitamina C: HR 1.02	95% IC= 0.94-1.10	
						<b>Incidència de càncer de pròstata</b>		
						Grup vitamina C: HR 1.03	95% IC= 0.93-1.15	
	Gaziano et al. (50)					<b>Incidència general de càncer</b>		
	Si	Si	Si	Si/ Si	Si	Grup multivitamines: HR 0.92	95% IC= 0.86-0.998	✓
						<b>Incidència de càncer de cèl·lules epitelials</b>		
						Grup multivitamines: HR 0.92	95% IC= 0.85-0.997	
						<b>Incidència de càncer de pròstata</b>		
						Grup multivitamines: HR 0.98	95% IC= 0.88-1.09	
						<b>Incidència general de càncer (excepte càncer de pròstata)</b>		
						Grup multivitamines: HR 0.88	95% IC= 0.79-0.98	
						<b>Incidència de càncer colorectal</b>		
						Grup multivitamines: HR 0.89	95% IC= 0.68-1.17	

Recomanacions dietètiques vers la prevenció del càncer en l'educació sanitària de la població. Revisió sistemàtica de la literatura



							<b>Incidència de càncer de pulmó</b>		
							Grup multivitamines: HR 0.84	95% IC= 0.61-1.14	
							<b>Incidència de càncer de bufeta</b>		
							Grup multivitamines: HR 0.72	95% IC= 0.48-1.07	
WHS	Lee et al. (51)						<b>Incidència general de càncer</b>		
							Grup beta-carotè: RR 1.03	95% IC= 0.89-1.18	
							<b>Incidència de càncer en general (en fumadors)</b>		
							Grup beta-carotè: RR 1.11	95% IC= 0.78-1.58	
	Lee et al. (52)						<b>Incidència general de càncer</b>		
							Grup vitamina E: RR 1.01	95% IC= 0.94-1.08	✓
	Si	Si	Si	Si/ Si	Si		<b>Incidència de càncer de pit</b>		
							Grup vitamina E : RR 1.00	95% IC= 0.90-1.12	
							<b>Incidència de càncer de pulmó</b>		
							Grup vitamina E: RR 1.09	95% IC= 0.83-1.44	
							<b>Incidència de càncer de colon</b>		
							Grup vitamina E: RR 1.00	95% IC= 0.77-1.31	

Recomanacions dietètiques vers la prevenció del càncer en l'educació sanitària de la població. Revisió sistemàtica de la literatura



WHI	Brunner et al. (54)						<b>Incidència general de càncer</b>			
							Grup calci+ vitamina D: HR 0.98	95% IC= 0.90-1.05		
	Wactawski-Wende et al. (55)						<b>Incidència de càncer de colorectal</b>			
							Grup calci+ vitamina D: HR 1.08	95% IC= 0.86-1.34		
	Chlebowski et al. (56)						<b>Incidència de càncer de pit</b>			
	Si	Si	Si	No està clar/ Si	Si		Grup calci+ vitamina D: HR 0.96	95% IC= 0.85-1.09		✓
WHI (Dietary Modification)	Tang et al. (57)						<b>Incidència de càncer no melanoma</b>			
							Grup calci+ vitamina D: HR 1.02	95% IC=0.95-1.07		
							<b>Incidència de melanoma</b>			
							Grup calci+ vitamina D: HR 0.86	95% IC= 0.64-1.16		
	Prentice et al. (58)						<b>Incidència general de càncer</b>			
WHI (Dietary Modification)							Grup modificació dieta: HR 0.95	95% IC= 0.89-1.01		
							<b>Incidència de càncer d'ovari</b>			
							Grup modificació dieta: HR 0.83	95% IC= 0.60-1.14		
							<b>Incidència de càncer d'endometri</b>			
							Grup modificació dieta: HR 1.11	95% IC= 0.88-1.40		
	Si	Si	Si	No/ Si	No		<b>Incidència de càncer de pit</b>			✗
WHI (Dietary Modification)							Grup modificació dieta: HR 0.96	95% IC= 0.88-1.05		
							<b>Incidència de càncer colorectal</b>			
							Grup modificació dieta: HR 0.94	95% IC= 0.88-1.00		
	Gamba et al. (59)						<b>Incidència de càncer de pell no melanoma</b>			
							Grup int.: HR 0.98	95% IC= 0.92-1.04		
							<b>Incidència de melanoma</b>			

Recomanacions dietètiques vers la prevenció del càncer en l'educació sanitària de la població. Revisió sistemàtica de la literatura



							Grup int.: HR 1.04	95% IC= 0.82-1.32	
							<b>Incidència de melanoma en participants amb una presa basal de greix <math>\geq 36\%</math> del total d'energia</b>		
							Grup int.: HR 1.48	95% IC= 1.06-2.07	
							<b>Incidència de melanoma en participants amb una presa basal de greix <math>&lt; 36\%</math> del total d'energia</b>		
Beresford et al. (60)							Grup int.: HR 0.72	95% IC= 0.50-1.02	
							<b>Incidència de càncer de colon</b>		
							Grup int.: RR 1.05	95% IC= 0.85-1.30	
							<b>Incidència de càncer de recte</b>		
							Grup int.: RR 1.11	95% IC= 0.77-1.61	
Hercberg et al. (61)							<b>Incidència general de càncer</b>		
							Grup beta-carotè+ vitamina C+ vitamina E+ Seleni+ Zinc: RR 0.90	95% IC= 0.76-1.06	
SUVIMAX							Grup int. (efecte en dones): RR 1.04	95% IC= 0.85-1.29	
							Grup int. (efecte en homes): RR 0.69	95% IC= 0.53-0.91	
	Ezzedine et al. (62)						<b>Incidència de carcinoma de cèl·lules basals</b>		
							Grup int. (efecte en dones): RR 0.70	95% IC= 0.48-1.65	
							Grup int. (efecte en homes): RR 1.22	95% IC= 0.64-2.33	
							<b>Incidència de carcinoma de cèl·lules escamoses</b>		



Recomanacions dietètiques vers la prevenció del càncer en l'educació sanitària de la població. Revisió sistemàtica de la literatura



						Grup int. (efecte en dones): RR 0.95	95% IC= 0.19-4.67	✕
						Grup int. (efecte en homes): RR 1.38	95% IC= 0.49-3.84	
						<b>Incidència de melanoma</b>		
						Grup int. (efecte en dones): RR 0.64	95% IC= 0.18-2.27	
						Grup int. (efecte en homes): RR 1.15	95% IC= 0.31-4.27	
						<b>Incidència general de càncer</b>		
						Grup retinol+ zinc: OR 0.61	95% IC= 0.29-1.31	
						Grup riboflavina+ niacina: OR 1.46	95% IC= 0.68-3.11	
						Grup àcid ascòrbic+ molibdè: OR 1.99	95% IC= 0.90-4.41	
						Grup beta-carotè+ seleni+ alfa tocoferol: OR 0.79	95% IC= 0.36-1.69	
						<b>Incidència càncer d'esòfag</b>		
Wang et al. (64)	Si	No	Si	No està clar/ No està clar	No està clar	Grup retinol+ zinc: OR 1.02	95% IC= 0.36-2.91	
						Grup riboflavina+ niacina: OR 1.19	95% IC= 0.42-3.39	
						Grup àcid ascòrbic+ molibdè: OR 1.32	95% IC= 0.46-3.83	
						Grup beta-carotè+ seleni+ alfa tocoferol: OR 0.58	95% IC= 0.19-1.76	
						<b>Incidència càncer gàstric</b>		
						Grup retinol+ zinc: OR 0.38	95% IC= 0.13-1.15	
						Grup riboflavina+ niacina: OR 1.67	95% IC= 0.58-4.76	
						Grup àcid ascòrbic+ molibdè: OR 2.75	95% IC= 0.86-8.84	
						Grup beta-carotè+ seleni+ alfa tocoferol: OR 1.05	95% IC= 0.37-2.92	



Finalment, després d'haver realitzat l'avaluació de la validesa interna dels diferents articles que complien els criteris d'inclusió, se n'han seleccionat 17, entenent que compleixen tots els criteris a valorar. Els 13 restants, s'han descartat ja que no estava clar si complien tots els criteris d'elecció recollits en el qüestionari del CEBM o, directament, no en complien algun.

Dels articles trobats, cal dir que en més d'un cas s'han trobat diferents informes derivats d'un mateix estudi. No obstant, el Manual Cochrane de revisions sistemàtiques de intervencions, estableix que la inclusió de més d'un cop dels estudis pot introduir biaixos significatius en la RS. Per tant, s'ha decidit acurar la informació dels múltiples informes obtinguts, ja que tots poden aportar informació de valor i, a més a més, la importància de la present intervenció recau sobre l'estudi i no sobre l'informe d'aquest (24).

## 8. Avaluació de la intervenció

A l'hora d'avaluar la intervenció realitzada en aquest treball, s'està valorant la RS duta a terme. Al tractar-se d'una RS, també és necessari que aquesta s'hagi desenvolupat amb el mateix rigor que qualsevol altra activitat investigadora. Això, permetrà a d'altres revisors que puguin reproduir-la en un futur i avaluar-ne els mètodes utilitzats (25).

Per tal de dur a terme la valoració de la RS realitzada, s'ha escollit utilitzar la eina de Valoració crítica d'una Revisió Sistemàtica del "Joanna Briggs Institute" (25) (veure [Annex 2](#)). Com es veurà a continuació, s'han contestat les diferents preguntes que avaluen la intervenció feta:

**Taula 4. Valoració de la revisió sistemàtica**

<b>Pregunta de revisió</b>	Esta definida clara i explícitament la pregunta de la revisió?	Si
<b>Estratègia de cerca</b>	S'han utilitzat mètodes de cerca exhaustius per localitzar estudis?	Si
	S'ha realitzat una cerca rigorosa de les bases de dades adequades i s'han explorat altres	



	possibles fonts importants?	Si
<b>Criteris d'inclusió</b>	Com s'han seleccionat els estudis?	En base a uns criteris de validesa interna
<b>Valoració crítica</b>	S'ha valorat adequadament la validesa dels estudis?	Si
<b>Síntesi de dades</b>	Com s'han combinat els estudis? S'han combinat adequadament els resultats dels estudis individuals?	*No s'ha realitzat
<b>Semblança dels estudis</b>	Són similars les poblacions dels diferents estudis?	Si
	S'ha avaluat la mateixa intervenció en els diferents estudis individuals?	Si
	S'han mesurat els mateixos resultats per determinar l'eficàcia de la intervenció que s'avaluava?	Si
	S'han explorat les raons de que existeixin diferències entre els estudis?	*No s'ha realitzat
<b>Comunicació dels resultats</b>	S'han descrit clarament els mètodes utilitzats a la revisió?	Si
	S'ha definit clara i explícitament la pregunta de la revisió?	Si
	S'ha comunicat l'estratègia de cerca que ha seguit?	Si
	S'han descrit els criteris d'inclusió?	Si
	S'han descrit els criteris de valoració dels estudis?	Si
	S'han descrit els mètodes utilitzats per combinar els estudis?	*No s'ha realitzat
<b>Conclusions i recomanacions</b>	Presenta la revisió un resum dels resultats?	Si
	Proposa la revisió directrius específiques per realitzar noves investigacions?	*No s'ha realitzat



---

Estan les recomanacions recolzades per les dades obtingudes a la revisió?

---

Si

A partir de la contestació de les preguntes formulades, es valoraran els diferents elements clau del procés de revisió; amb això, es podrà valorar la revisió sistemàtica.

## 9. Consideracions ètiques

La investigació contribueix a millorar la qualitat de l'atenció que es dona als pacients, proporcionant la informació necessària per ajudar als professionals de la salut a elegir la opció terapèutica i de cures més adequada en cada cas. En aquest context, la ètica pretén garantir que els participants en un estudi estiguin protegits i, en segon terme, que la investigació clínica es condueixi de manera que serveixi a les necessitats de tals participants, així com a la societat.

Segons el codi deontològic de la infermeria espanyola i el seu text definitiu, resultant de les Resolucions 32/1989 i 2/1998 que aproven les normes deontològiques, i del Codi Deontològic del CIE per a la professió infermera, amb la realització d'aquesta RS s'està contribuint a la promoció de la salut i del benestar social (Capítol V, Article 31); ja que es podran emprar els coneixements científics infermers adquirits, a la practica diària infermera –en especial als centres d'atenció primària-.

Així mateix, segons l'Article 57 del Capítol X, l'infermer/a haurà d'exercir la seva professió amb responsabilitat i eficàcia en qualsevol àmbit d'acció; en aquest cas, en l'àmbit de la investigació. S'ha procurat realitzar la RS en base al rigor científic que caracteritza aquests tipus de treballs, per tal que els resultats, fruits de l'evidència científica, siguin sòlids i puguin utilitzar-se en l'àmbit assistencial amb total seguretat i confiança.

Es contribueix a l'adquisició de coneixements científics que la Lex Artis exigeix en cada moment al/la infermer/a competent, en el camp de l'alimentació –més concretament pel que fa a la prevenció del càncer- (Capítol XI, Article 69) i a la necessitat d'una permanent posada al dia mitjançant l'educació continuada i el





desenvolupament del conjunt de coneixements sobre les quals es basa l'exercici professional (Capítol XI, Article 70).

S'ha vetllat per l'actualització de coneixements dels professionals d'infermeria en la temàtica ja esmentada; tal i com diu l'Article 60, Capítol X, serà responsabilitat de l'infermer/a actualitzar constantment els seus coneixements amb la finalitat d'evitar actuacions que puguin ocasionar la pèrdua de salut o de vida de les persones que atén. A la vegada amb aquesta RS, s'està contribuint especialment a millorar les cures respecte la prevenció del càncer en l'atenció primària (Article 73, Capítol X; els/les infermers/es han de procurar investigar en el camp de la seva activitat professional per millorar les cures, rebutjant pràctiques incorrectes i ampliant el cos de coneixements).

Per últim, en la present RS, com a treball d'investigació que és, no es vulneren els principis promulgats per la Declaració de Helsinki en investigació de dades (Capítol XI, Article 75). Aquesta es va desenvolupar com a proposta de principis ètics per a la investigació mèdica en éssers humans -incloent la investigació del material humà identificable i de dades- (69).

## **10. Limitacions**

Pel que refereix a les limitacions trobades a l'hora de realitzar aquesta RS, en primer lloc dir que el procés s'ha dut a terme amb un sol investigador i no amb dos, com habitualment es realitza. Això ha pogut ocasionar biaixos, ja que només una persona ha extret les dades de cada informe (biaix de la revisora) (24). No obstant, el mètode seguit s'ha basat amb el rigor científic, tenint caràcter objectiu i reproduïble i, per tant, fiable.

Per altra banda, un altre problema amb el qual no s'ha pogut lidiar en la present RS, ha estat el fet que no s'hi han pogut incloure certs estudis potencialment útils, ja que no s'han pogut aconseguir ni per mitjà de la cerca ni per vies paral·leles. A la vegada, el biaix de publicació també pot haver-se donat, ja que no tots els estudis tenen la mateixa probabilitat de ser publicats –sigui perquè han obtingut resultats negatius, al no trobar diferències significatives, i no s'han publicat o perquè ho faran més tard- (23). No obstant, s'ha realitzat una cerca acurada de la literatura existent però amplia alhora, la qual minimitza els biaixos de selecció dels articles trobats (24).



Per últim, esmentar que la RS realitzada, només fa referència als suplements alimentaris. Encara que la cerca es va enfocar a aliments, dietes i suplements, finalment només s'ha trobat informació fiable d'aquests últims.

## **11. Resultats**

A continuació, s'ha confeccionat una taula on es mostren els resultats principals dels articles finalment seleccionats. S'ha de tenir en compte que es parla d'estudis, no d'articles, perquè com ja s'ha comentat, molts articles fan referència a un mateix estudi. Així mateix, en aquesta taula només s'ha recollit la informació rellevant dels estudis que ajudin a donar resposta als objectius proposats; ometent la resta de resultats. Per tal de consultar la informació més específica dels estudis, veure [Annex 3](#).



**Taula 5. Resultats principals dels articles inclosos a la revisió**

Estudi	Hipòtesi posada a prova/ Objectiu	Característiques dels individus (edat, gènere)	Intervenció	Control	Resultat final
<b>SU.FOL.OM3</b> (30)	Avaluar l'efecte de la suplementació amb dosis baixes de vitamines del grup B o àcids grassos omega-3 en el desenvolupament de càncer en persones amb malaltia cardiovascular prèvia.	2501 persones d'edat compresa entre 45 i 80 anys (1987 homes i 514 dones).	Dues càpsules diàries de: vitamina B <sub>6</sub> 3mg i vitamina B <sub>12</sub> 0,02mg; o àcids grassos omega-3 600mg	Dues càpsules diàries de: placebo	<b>Incidència general de càncer</b> Grup vitamina B: HR 1.15 Grup àcids grassos: HR 1.17 <b>Incidència general de càncer</b> Grup àcids grassos (homes): HR 0.99 Grup àcids grassos (dones): HR 3.02
<b>ATBC (32–34)</b>	Avaluar l'efecte de la suplementació amb alfa-tocoferol i/o beta-carotè, de manera individual o combinada, en el desenvolupament total de càncers i determinats tipus de càncers.	29.133 homes fumadors (5 o més cigarrets diaris), d'edat compresa entre 50-69 anys.	Una capsula diària: d'alfa-tocoferol 50mg; i/o beta carotè 20mg	Una capsula diària de: placebo	<b>Incidència de càncer de pulmó</b> Grup alfa-tocoferol: RR 0.99 Grup beta-carotè: RR 1.16 <b>Incidència de càncer de pulmó en participants fumadors ≥20 cigarrets diaris</b> Grup beta-carotè: RR 1.25 <b>Incidència de càncer de pulmó en participants fumadors de 5-19 cigarrets diaris</b> Grup beta-carotè: RR 0.97 <b>Incidència de càncer de pulmó en participants que prenen ≥11g diaris d'etanol</b>



					Grup beta-carotè: RR 1.35
					<b>Incidència de càncer de pulmó en participants que prenen &lt;11g diaris d'etanol</b>
					Grup beta-carotè: RR 1.03
					<b>Incidència de càncer bucal i faringe</b>
					Grup alfa-tocoferol: RR 0.84
					Grup alfa-tocoferol+ beta-carotè: RR 0.95
					Grup beta-carotè: RR 0.84
					<b>Incidència de càncer d'esòfag</b>
					Grup alfa-tocoferol: RR 0.86
					Grup alfa-tocoferol+ beta-carotè: RR 0.72
					Grup beta-carotè: RR 0.86
					<b>Incidència de càncer de laringe</b>
					Grup alfa-tocoferol: RR 1.00
					Grup alfa-tocoferol+ beta-carotè: RR 0.59
					Grup beta-carotè: RR 0.71
					<b>Incidència de carcinoma de pàncrees</b>
					Grup alfa-tocoferol: RR 1.34
					Grup beta-carotè: RR 0.75
<b>WAFACS (36)</b>	Avaluar l'efecte de la	5442 dones professionals de	Una càpsula diària		<b>Incidència general de càncer</b>
	suplementació d'àcid fòlic i	la salut, d'edat $\geq 40$ anys;	de: àcid fòlic 2,5mg,	Una càpsula	Grup àcid fòlic+ vitamina B6+ vitamina B12 HR
	vitamina B <sub>6</sub> i B <sub>12</sub> en el risc de	amb antecedents de malaltia	vitamina B <sub>6</sub> 50mg i	diària de: placebo	0.97
	càncer en dones amb alt risc de	cardiovascular o com a	vitamina B <sub>12</sub> 1mg		<b>Incidència de càncer de pit</b>

## Recomanacions dietètiques vers la prevenció del càncer en l'educació sanitària de la població. Revisió sistemàtica de la literatura



	malaltia cardiovascular	mínim 3 factors de risc coronaris			Grup àcid fòlic+ vitamina B6+ vitamina B12 HR 0.83
<b>PHS I (47,48)</b>	Provar si la suplementació amb beta-carotè redueix el risc per al desenvolupament de càncer en general i en el càncer primari de pell no melanoma, carcinoma de cèl·lules basals i carcinoma de cèl·lules escamoses.	22071 metges d'edat compresa entre 40-84 anys.	Una capsula en dies alterns: beta-carotè 50mg	Una capsula en dies alterns: placebo	<b>Incidència general de càncer (excepte càncer de pell no melanoma)</b> Grup beta-carotè: RR 0.98 <b>Incidència de càncer de pell no melanoma</b> Grup beta-carotè: RR 0.98 <b>Incidència de carcinoma de cèl·lules basals</b> Grup beta-carotè: RR 0.99 <b>Incidència de carcinoma de cèl·lules escamoses</b> Grup beta-carotè: RR 0.97
<b>PHS II (49,50)</b>	Determinar si els suplementes de vitamina E, vitamina C o multivitamines disminueixen a llarg termini i de manera individual, el risc d'esdeveniments totals i específics d'un lloc de càncer entre els homes.	14641 metges, d'edat $\geq 50$ anys.	Una càpsula diària de: vitamina C 500mg o multivitamines; o administració en dies alterns de: vitamina E 400IU	Una càpsula o administració diària de: placebo	<b>Incidència general de càncer</b> Grup vitamina E: HR 1.02 <b>Incidència de càncer de pròstata</b> Grup vitamina E: HR 0.99 <b>Incidència general de càncer</b> Grup vitamina C: HR 1.02 <b>Incidència de càncer de pròstata</b> Grup vitamina C: HR 1.03 <b>Incidència general de càncer</b> Grup multivitamines: HR 0.92 <b>Incidència de càncer de cèl·lules epitelials</b> Grup multivitamines: HR 0.92



					<b>Incidència de càncer de pròstata</b> Grup multivitamines: HR 0.98 <b>Incidència general de càncer (excepte de pròstata)</b> Grup multivitamines: HR 0.88 <b>Incidència de càncer colorectal</b> Grup multivitamines: HR 0.89 <b>Incidència de càncer de pulmó</b> Grup multivitamines: HR 0.84 <b>Incidència de càncer de bufeta</b> Grup multivitamines: HR 0.72
					<b>Incidència general de càncer</b> Grup beta-carotè: RR 1.03 <b>Incidència de càncer en general (en fumadors)</b> Grup beta-carotè: RR 1.11 <b>Incidència general de càncer</b> Grup vitamina E: RR 1.01 <b>Incidència de càncer de pit</b> Grup vitamina E : RR 1.00 <b>Incidència de càncer de pulmó</b> Grup vitamina E: RR 1.09 <b>Incidència de càncer de colon</b> Grup vitamina E: RR 1.00
<b>WHS (51,52)</b>	Provar si els suplementes de vitamina E o beta-carotè, disminueixen de manera individual, el risc de càncer entre dones sanes.	39876 dones, d'edat igual o superior a 45 anys.	Una càpsula en dies alterns de: beta-carotè 50 mg; o administració en dies alterns de: vitamina E 600 IU	Una càpsula o administració diària de: placebo	
<b>WHI (54–57)</b>	Avaluar els efectes de la	36.282 dones post	Dues càpsules diàries	Dues càpsules i	<b>Incidència general de càncer</b>

## Recomanacions dietètiques vers la prevenció del càncer en l'educació sanitària de la població. Revisió sistemàtica de la literatura



	suplementació amb vitamina D i calci en la incidència total de càncers i determinats tipus de càncers.	menopàusiques, d'edat compresa entre 50 i 79 anys.	de: calci 500mg; i dues administracions diàries de vitamina D <sub>3</sub> 200IU	administracions diàries de: placebo	Grup calci+ vitamina D: HR 0.98 <b>Incidència de càncer de colorectal</b> Grup calci+ vitamina D: HR 1.08 <b>Incidència de càncer de pit</b> Grup calci+ vitamina D: HR 0.96 <b>Incidència de càncer no melanoma</b> Grup calci+ vitamina D: HR 1.02 <b>Incidència de melanoma</b> Grup calci+ vitamina D: HR 0.86
<b>SUVIMAX</b> (61,62)	Avaluar l'eficàcia d'una combinació de minerals i vitamines antioxidants en dosis nutricionals sobre la morbiditat per càncer i investigar el potencial residual o retardat de la suplementació antioxidant en la incidència de càncer de pell després de 5 post-intervenció.	13017 francesos adults d'edat compresa entre 35 i 60 anys; 5141 homes i 7876 dones.	Càpsula diària de: beta-carotè 6mg, vitamina C 120mg, vitamina E 30mg, seleni 100 µg i zinc 20mg	Càpsula diària de: placebo	<b>Incidència general de càncer</b> Grup int.: RR 0.90 Grup int. (efecte en dones): RR 1.04 Grup int. (efecte en homes): RR 0.69 <b>Incidència de carcinoma de cèl·lules basals</b> Grup int. (efecte en dones): RR 0.70 Grup int. (efecte en homes): RR 1.22 <b>Incidència de carcinoma de cèl·lules escamoses</b> Grup int. (efecte en dones): RR 0.95 Grup int. (efecte en homes): RR 1.38 <b>Incidència de melanoma</b> Grup int. (efecte en dones): RR 0.64 Grup int. (efecte en homes): RR 1.15



## 12. Discussió

El nombre d'ACAs utilitzats en aquesta RS ha estat de 8; d'aquests, 6 sent assajos a gran escala (ATBC 2003, WHS 2005, PHS I 1996, PHS II, WHI i SUVIMAX 2004), amb un total de 162.963 participants.

Tots aquests estudis, han ficat a prova la suplementació amb antioxidants pel que fa a la prevenció de càncer, emprant vitamines del grup B, vitamina E, vitamina C, vitamina D, multivitamines, alfa-tocoferol, beta-carotè, seleni, zinc, àcid fòlic i àcids grassos omega-3, i amb calci.

L'estudi SU.FOL.OM3 (30), constata que no hi ha associació entre l'aparició del càncer i la suplementació amb vitamines del grup B -vitamina B<sub>6</sub> i vitamina B<sub>12</sub>- (HR 1.15 [95% IC, 0.85-1.55]) o la suplementació amb àcids grassos omega-3 (HR 1.17 [95% IC, 0.87-1.58]). No obstant, sí que va haver una interacció estadísticament significativa amb el tractament respecte el gènere dels participants; sense efecte del tractament en el risc de càncer entre els homes però amb un augment del risc entre les dones que van rebre la suplementació d'àcids grassos omega-3 (HR 3.02 [95% IC, 1.33-6.89]).

Així mateix, tal i com es mostra a l'estudi WAFACS (36), les dones que van rebre el tractament actiu (àcid fòlic i vitamines del grup B) tenen un risc similar de desenvolupar càncer invasiu (HR 0.97 [95% IC, 0.79-1.18]) i càncer de pit (HR 0.83 [95% IC, 0.60-1.14]), en comparació a aquelles que ho van fer amb placebo.

L'estudi ATBC 2003 (32–34) (realitzat a subjectes fumadors) determina que no es va observar cap efecte entre la incidència de càncer de pulmó i la suplementació amb alfa-tocopherol (RR 0.99 [95% IC, 0.87-1.13]) o la suplementació amb beta-carotè (RR 1.16 [95% IC, 1.02-1.33]). Pel que fa a la suplementació amb beta-carotè, l'efecte va aparèixer més fort, però no substancialment diferent en els participants que fumaven un mínim de 20 cigarrets diaris (RR 1.25 [95% IC, 1.07-1.46]), en comparació a aquells que fumaven de 5 a 19 cigarrets diaris (RR 0.97 [95% IC, 0.76-1.23]). També en aquells que prenen  $\geq 11$  grams d'etanol diaris (RR 1.35 [95% IC, 1.01-1.81]) en comparació a aquells que en prenen menys quantitat (RR 1.03 [95% IC, 0.85-1.24]). Així mateix, ni la presa independent d'alfa-tocoferol o beta-carotè, ni la seva combinació, va provocar





cap efecte significatiu en la incidència de cap tipus de càncer del tracte aerodigestiu superior o carcinoma de pàncrees.

Per altra banda, en l'estudi PHS I 1996 (47,48), tampoc es mostren diferències significatives en la incidència general de càncer entre el grup que va rebre el suplement de beta-carotè i el grup que va rebre el placebo (RR 0.98 [95% IC, 0.91-1.06]). Tampoc existeixen diferències significatives observades entre ambdós grups pel que fa al càncer de pell no melanoma (RR 0.98 [95% IC, 0.92-1.05]), carcinoma de cèl·lules basals (RR 0.99 [95% IC, 0.92-1.06]) ni carcinoma de cèl·lules escamoses (RR 0.97 [95% IC, 0.84-1.13]).

En l'estudi WHS 2005 (51,52), tampoc es van reportar diferències estadísticament significatives en la incidència total de càncer (RR 1.03 [95% IC, 0.89-1.18]) i a la incidència total de càncer entre les participants que fumaven a l'iniciar l'assaig (RR 1.11 [95% IC, 0.78-1.58]), pel que fa a la suplementació amb beta-carotè. Així mateix, no es va observar efecte protector de la suplementació amb vitamina E en comparació al placebo, pel que respecte a la incidència de càncer general (RR 1.01 [95% IC, 0.94-1.08]), de pit (RR 1.00 [95% IC, 0.90-1.12]), de pulmó (RR 1.09 [95% IC, 0.83-1.44]) o de colon (RR 1.00 [95% IC, 0.77-1.31]).

A l'estudi SUVIMAX 2004 (61,62), en el qual es va suplementar un grup aleatori amb beta-carotè, vitamina C, vitamina E, seleni i zinc i a un altre grup amb placebo, tampoc es va determinar l'eficàcia d'aquesta unió d'antioxidants pel que fa a incidència general de càncer (RR 0.90 [95% IC, 0.76-1.06]). No obstant, la interacció entre el gènere i el grup, si que va tenir efectes en la incidència general del càncer, mostrant efectes protectors dels antioxidants en homes (RR 0.69 [95% IC, 0.53-0.91]), però no en dones (RR 1.04 [95% IC, 0.85-1.29]). Així mateix, en aquest estudi es va investigar l'efecte potencial residual o retardat de la suplementació amb antioxidants en la incidència de càncer de pell als 5 anys post intervenció. No es va observar cap efecte en la incidència de carcinoma de cèl·lules basal, de carcinoma de cèl·lules escamoses o de melanoma, en cap dels dos gèneres.

Pel que fa a la suplementació amb vitamina E o vitamina C en comparació al placebo, en el PHS II (49,50), tampoc es va observar cap efecte de la vitamina E en la incidència



de càncer en general (HR 1.02 [95% IC, 0.95-1.10]) ni en la de càncer de pròstata (HR 0.99 [95% IC, 0.89-1.10]). En quan a la vitamina C, no es va observar cap efecte en la incidència general de càncer (HR 1.02 [95% IC, 0.94-1.10]) o de pròstata (HR 1.03 [95% IC, 0.93-1.15]). En aquest mateix estudi, a l'avaluar el mateix efecte amb la suplementació de multivitamines. En comparació al placebo, els homes que es prenen les multivitamines van tenir una reducció estadísticament significativa en la incidència total del càncer (HR 0.92 [95% IC, 0.86-0.998];  $P=0.044$ ). Així mateix, la incidència general de càncer (exceptuant el càncer de pròstata), va disminuir encara més amb la suplementació de multivitamines en comparació a placebo (HR 0.88 [95% IC, 0.79-0.98];  $P=0.023$ ). No hi va haver efecte amb aquesta suplementació pel que fa al càncer de cèl·lules epitelials, de pròstata, colorectal, de pulmó o de bufeta.



Per últim, en l'estudi WHI (54–57) es va avaluar l'efecte de la suplementació amb calci i vitamina D versus placebo en dones post menopàusiques. No va haver diferències significatives entre ambdós grups pel que fa a la incidència general de càncer (HR 0.98 [95% IC, 0.90-1.05]), de càncer colorectal (HR 1.08 [95% IC, 0.86-1.34]), de càncer de pit (HR 0.96 [95% IC, 0.85-1.09]), de càncer de pell no melanoma (HR 1.02 [95% IC, 0.95-1.07]) o de melanoma (HR 0.86 [95% IC, 0.64-1.16]).

### 13. Guia de recomanacions de suplementes alimentaris preventius i carcinogènics

En base als resultats comentats, s'ha dut a terme la elaboració d'una guia de recomanacions o suplementes alimentaris vers la prevenció del càncer per l'educació sanitària de la població. Cal destacar, que no tots els suplementes inclosos en aquesta tenen els mateixos efectes vers l'aparició de tots els tipus de càncer; tanmateix no actuen igual entre homes i dones. A la columna de l'esquerra es mostren els suplementes alimentaris que actuen com a factors protectors en el desenvolupament del càncer en general i a la dreta els que actuen com a factors de risc (en el càncer general i en el càncer de pulmó, respectivament).

A part de la realització d'aquesta guia, des del camp de la infermeria seria important desaconsellar aquells aliments rics en certs antioxidants que tenen efectes carcinogènics. Tanmateix, s'hauria de recomanar als pacients en risc, dietes riques en antioxidants (ja que només s'ha trobat evidència respecte la suplementació amb aquestes molècules), explicant quins aliments són adequats.

**Figura 3. Guia de recomanacions de suplementes alimentaris preventius i carcinogènics**

 <p><u>Homes</u>: suplementes de beta-carotè, vitamina C, vitamina E, seleni i zinc</p> <p><u>Homes</u>: multivitamines</p>	 <p><u>Dones</u>: àcids grassos omega-3</p> <p><u>Homes</u> (fumadors d'un mínim de 20 cigarrets diaris o consumidors d'un mínim de 11 grams d'etanol): beta-carotè</p>
--	--



## **14. Conclusions**

En general, no s'han trobat resultats que recolzin que els suplementes donats previnguin o ocasionin aparició de càncer.

En un estudi, s'ha objectivat un major risc en el desenvolupament de càncer en general, entre dones que van prendre àcids grassos omega-3 en la intervenció. Així mateix, es va observar una major incidència de càncer de pulmó en homes suplementats amb beta-carotè i que fumaven més de 20 cigarrets diaris, en comparació a aquells que en fumaven de 5 a 19 al dia. També es van observar tals efectes en aquells homes que prenen un mínim d'11 grams diaris d'etanol, en comparació a aquells que en prenen menys quantitat.

En la suplementació amb un grup d'antioxidants (beta-carotè, vitamina C, vitamina E, seleni i zinc), es van destacar efectes protectors vers l'aparició total de càncer, entre homes de 35 a 60 anys. Tanmateix, en homes que es prenen multivitamines, es va detectar una reducció estadísticament significativa en la incidència total de càncer i, més encara, en la incidència total de càncer sense tenir en compte la incidència de càncer de pròstata.

Així mateix, ha estat possible la elaboració d'una guia de recomanacions de suplementes preventius i carcinogènics, per a pacients de risc.

### **Reflexions de l'autora**

A mode personal, crec que aquest món de l'alimentació com a mètode preventiu del càncer és molt novedós. Encara que s'han publicat multitud d'estudis referents a aquest tema, la qualitat metodològica d'aquests en la major part dels casos no ha estat suficientment bona com per poder atribuir efectes preventius/carcinogènics als aliments. Com s'ha pogut observar a la RS, si que s'han realitzat estudis amb suficient rigor metodològic pel que respecta a suplementes alimentaris.



## 15. Bibliografia

1. Patel JD, Krilov L, Adams S, Aghajanian C, Basch E, Brose MS, et al. Clinical Cancer Advances 2015: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2015;33(7):1–33.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Un año de avances en oncología. Madrid; 2015.
3. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la Causa de Muerte Año 2013. 2015.
4. Salas D, Peiró R. Evidence on the prevention of cancer. Rev Española Sanid Penit. 2013;15:66–75.
5. LeMone P, Burke K. Asistencia de enfermería de los pacientes con cáncer. In: Martín-Romo M, editor. Enfermería medicoquirúrgica Pensamiento crítico en la asistencia del paciente. 4<sup>a</sup> ed. Madrid: Pearson Educación, S. A.; 2009. p. 368–415.
6. American Cancer Society. What is cancer? [Internet]. American Cancer Society. 2014 [cited 2015 Jan 15]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/what-is-cancer>
7. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. 2015 [cited 2015 Apr 3]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
8. Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2014. Madrid; 2014.
9. Idescat. Idescat. Dades demogràfiques i de qualitat de vida [Internet]. 2015 [cited 2015 Jan 26]. Available from: <http://www.idescat.cat/dequavi/Dequavi?TC=444&V0=1&V1=1>
10. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Incidència del càncer a Catalunya [Internet]. 2012 [cited 2014 Dec 12]. Available from: [http://fenix.solsonae.cat/files/23-42269-document/incidencia\\_cancer\\_a\\_catalunya\\_-3-12-2012.pdf?go=3d7fa7fcaa728fb88e200e5171902b3d8fa1ec7b65ff5e47bddf7b61040bb43ea11c0b8efcc3e1c592e493b5e9020c85b692c46b9d0c6c44](http://fenix.solsonae.cat/files/23-42269-document/incidencia_cancer_a_catalunya_-3-12-2012.pdf?go=3d7fa7fcaa728fb88e200e5171902b3d8fa1ec7b65ff5e47bddf7b61040bb43ea11c0b8efcc3e1c592e493b5e9020c85b692c46b9d0c6c44)
11. National Cancer Institute. Causas y factores de riesgo del cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2014 [cited 2015 Feb 15]. Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/riesgo-causas/BRCA1-BRCA2>



12. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, Dos-Santos-Silva I, Leon D a., Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet*. 2014;384(9945):755–65.
13. Tindle RW. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer. *Nat Rev*. 2002;2(1):1152–61.
14. Tada T, Ohzeki S, Utsumi K, Takiuchi H, Muramatsu M, Li XF, et al. Transforming growth factor-beta-induced inhibition of T cell function. Susceptibility difference in T cells of various phenotypes and functions and its relevance to immunosuppression in the tumor-bearing state. *J Immunol*. 1991;146(3):1077–82.
15. Dennis MK, Field AS, Burai R, Ramesh C, Whitney K, Bologna CG, et al. Psychological, Behavioral, and Immune Changes After a Psychological Intervention: A Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(17):3570–80.
16. Fernández O. Les meves receptes anticàncer. Alimentació i vida anticàncer. 1<sup>a</sup> ed. Moelmo SCP, editor. Barcelona: Entramat; 2014. 1-544 p.
17. Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(10):749–59.
18. Marx J. Cancer research. Inflammation and cancer: the link grows stronger. *Science*. 2004;306(5698):966–8.
19. Rigas B, Tsioulis GJ. The evolving role of NSAIDs in colon cancer prevention: A cause for optimism. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;631–8.
20. McCormack V a., Hung RJ, Brenner DR, Bickeböller H, Rosenberger A, Muscat JE, et al. Aspirin and NSAID use and lung cancer risk: A pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Cancer Causes Control*. 2011;22(12):1709–20.
21. Xu J, Yin Z, Gao W, Liu L, Wang R, Huang P, et al. Meta-analysis on the association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and lung cancer risk. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(1):44–51.
22. Cao Y, Langer R. A review of Judah Folkman's remarkable achievements in biomedicine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(36):13203–5.
23. Salamanca Castro AB. El aeiou de la investigación en enfermería. Enero 2013. Fuden, editor. Madrid; 2013. 1-495 p.
24. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Cochrane. 2011.



25. The Joanna Briggs Institute for Evidence Based Nursing and Midwifery. An Introduction to Systematic Reviews [Internet]. Changing Practice Sup. 1. 2001 [cited 2014 Dec 28]. p. 1–6. Available from: <http://connect.jbiconnectplus.org/ViewSourceFile.aspx?0=4311>
26. Ministerio de Sanidad - Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el Abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Madrid; 2012.
27. AbbVie. Un sistema sanitario orientado a la prevención [Internet]. AbbVie. 2014 [cited 2015 Apr 30]. p. 1. Available from: [http://www.informefitforlife.es/recomendaciones\\_sistema\\_antecedentes.html](http://www.informefitforlife.es/recomendaciones_sistema_antecedentes.html)
28. Sociedad de Enfermería Madrileña de Atención Primaria (SEMAP). El papel de la enfermera familiar y comunitaria en la cronicidad. Madrid; 2013.
29. Alonso Coello P, Rotaecche del Campo R, Rigau D, Etxeberria Agirre A, Martínez L. Guía clínica de La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones: el sistema GRADE [Internet]. 2013 [cited 2015 Apr 11]. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/la-evaluacion-calidad-evidencia-graduacion-fuerza-recomendaciones-sistema-grade/#20464>
30. Andreeva VA, Touvier M, Kesse-Guyot E, Julia C, Galan P, Hercberg S. B vitamin and/or  $\omega$ -3 fatty acid supplementation and cancer: ancillary findings from the supplementation with folate, vitamins B6 and B12, and/or omega-3 fatty acids (SU.FOL.OM3) randomized trial. Arch Intern Med. American Medical Association; 2012 Apr 9;172(7):540–7.
31. Marshall JR, Tangen CM, Sakr WA, Jr. DPW, Berry DL, Klein EA, et al. Phase III Trial of Selenium to Prevent Prostate Cancer in Men with High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia: SWOG S9917. Cancer Prev Res. 2011;4(11):1761–9.
32. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, et al. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of baseline characteristics and study compliance. J Natl Cancer Inst. 1996;88(21):1560–70.
33. Wright ME, Virtamo J, Hartman AM, Pietinen P, Edwards BK, Taylor PR, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on upper aerodigestive tract cancers in a large, randomized controlled trial. Cancer. 2007;109(5):891–8.
34. Rautalahti MT, Virtamo J, Taylor PR, Heinonen OP, Albanes D, Haukka JK, et al. The effects of supplementation with  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene on the incidence and mortality of carcinoma of the pancreas in a randomized, controlled trial. Cancer. 1999;86(1):37–42.



35. Figueiredo JC, Grau M V., Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: Results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):432–5.
36. Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Buring JE, Manson JE. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA. American Medical Association*; 2008;300(17):2012–21.
37. Algotar AM, Stratton MS, Ahmann FR, Ranger-Moore J, Nagle RB, Thompson PA, et al. Phase 3 clinical trial investigating the effect of selenium supplementation in men at high risk for prostate cancer. *Prostate.* 2013;73(3):328–35.
38. Martin LJ, Li Q, Melnichouk O, Greenberg C, Minkin S, Hislop G, et al. A randomized trial of dietary intervention for breast cancer prevention. *Cancer Res.* 2011;71(1):123–33.
39. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, McPherson GC, McDonald AM, Pant PR, et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D3 and/or calcium (RECORD Trial). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):614–22.
40. Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF, Slate EH, Fischbach L a, et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev.* 2002;11(7):630–9.
41. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: A randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(1):14–23.
42. Klein E a, Jr IMT, Tangen CM, John J, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer: Updated Results of The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Am Med Assoc.* 2011;306(14):1549–56.
43. Lotan Y, Goodman PJ, Youssef RF, Svatek RS, Shariat SF, Tangen CM, et al. Evaluation of Vitamin E and Selenium Supplementation for the Prevention of Bladder Cancer in SWOG Coordinated SELECT. *J Urol.* 2012;187(6):2005–10.
44. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1586–91.
45. Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, et al. Fifteen-year effects of helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(6):488–92.





46. Duffield-Lillico a. J, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: An analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int.* 2003;91(7):608–12.
47. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334(18):1145–9.
48. Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Hennekens CH. A Randomized, 12-Year Primary-Prevention Trial of Beta Carotene Supplementation for Nonmelanoma Skin Cancer in the Physicians' Health Study. *Arch Dermatol. American Medical Association;* 2000;136(2):179–84.
49. Wang L, Sesso H, Glynn R, Christen WG, Bubes V, Manson J, et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;101(5):915–23.
50. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, et al. Multivitamins in the Prevention of Cancer in Men: The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc.* 2012;308(18):1871–80.
51. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(24):2102–6.
52. Lee I. M, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA. American Medical Association;* 2005;294(1):56–65.
53. Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW, Wilkins PA, Combs GF, et al. Selenium Supplementation and Secondary Prevention of Nonmelanoma Skin Cancer in a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(19):1477–81.
54. Brunner RL, Wactawski-Wende J, Caan BJ, Cochrane BB, Chlebowski RT, Gass MLS, et al. The Effect of Calcium plus Vitamin D on Risk for Invasive Cancer: Results of the Women's Health Initiative (WHI) Calcium Plus Vitamin D Randomized Clinical Trial. *Nutr Cancer.* 2011;63(6):827–41.
55. Wactawski-Wende J, Kotchen J, Anderson G, Assaf A, Brunner R, O'sullivan M, et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(7):684–96.



56. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(22):1581–91.
57. Tang JY, Fu T, LeBlanc E, Manson JE, Feldman D, Linos E, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of nonmelanoma and melanoma skin cancer: Post hoc analyses of the women's health initiative randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(22):3078–84.
58. Prentice RL, Thomson C a, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford S a a, et al. Low-Fat Dietary Pattern and Cancer Incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *Natl Cancer Inst.* 2007;99(20):1534–43.
59. Gamba CS, Stefanick ML, Shikany JM, Larson J, Linos E, Sims ST, et al. Low fat diet and skin cancer risk: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev.* 2013;22(9):1358–75.
60. Beresford SAA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA. American Medical Association;* 2006;295(6):643–54.
61. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Health Effects of Antioxidant Vitamins and Minerals. *Arch Intern Med.* 2004;164(21):2335–42.
62. Ezzedine K, Latreille J, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, Guinot C, et al. Incidence of skin cancers during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and mineral supplementation. *Eur J Cancer. Elsevier Ltd;* 2010;46(18):3316–22.
63. Pouchieu C, Deschasaux M, Hercberg S, Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Touvier M. Prospective association between red and processed meat intakes and breast cancer risk: modulation by an antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX randomized controlled trial. *Int J Epidemiol.* 2014;43(5):1583–92.
64. Wang GQ, Dawsey SM, Li JY, Dawsey SM, Li J, Taylor PR, et al. Effects of vitamin / mineral supplementation on the prevalence of histological dysplasia and early cancer of the esophagus and stomach: results from the General Population Trial in Linxian, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3(2):161–6.
65. Tokudome S, Kuriki K, Yokoyama Y, Sasaki M, Joh T, Kamiya T, et al. Dietary n-3/long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of sporadic colorectal tumors: A randomized controlled trial in polypectomized participants. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids. Elsevier;* 2015;94:1–11.



- 
66. CEBM. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence [Internet]. 2009 [cited 2015 Apr 19]. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
  67. Burls A. What is critical appraisal ? Evidence-based medicine. 2009.
  68. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Critical Appraisal tools - CEBM [Internet]. 2014 [cited 2015 Mar 2]. Available from: <http://www.cebm.net/critical-appraisal/>
  69. Human D. Declaration of Helsinki. *Lancet*. 1974;353(1):1418–9.



## 16. Annexos

### Annex 1. Eina d'avaluació crítica –valoració de la validesa interna dels articles-

#### Taula 6. Valoració de la validesa interna

WHAT QUESTION DID THE STUDY ASK?	
<b>1a. R- Was the assignment of patients to treatments <u>randomised</u>?</b>	
What is best?	Where do I find the information?
<i>Centralised computer randomisation</i> is ideal and often used in multi-centred trials. Smaller trials may use an <i>independent</i> person (e.g, the hospital pharmacy) to “police” the randomization.	The <b>Methods</b> should tell you how patients were allocated to groups and whether or not randomisation was concealed.
This paper: Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>	
Comment:	
<b>1b. R- Were the groups <u>similar</u> at the start of the trial?</b>	
What is best?	Where do I find the information?
If the randomisation process worked (that is, achieved comparable groups) the groups should be similar. The more similar the groups the better it is. There should be some indication of whether differences between groups are statistically significant (ie. p values).	The <b>Results</b> should have a table of "Baseline Characteristics" comparing the randomized groups on a number of variables that could affect the outcome (ie. age, risk factors etc). If not, there may be a description of group similarity in the first paragraphs of the <b>Results</b> section.
This paper: Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>	
Comment:	
<b>2a. A – Aside from the allocated treatment, were groups treated equally?</b>	
What is best?	Where do I find the information?
Apart from the intervention the patients in the different groups should be treated the same, eg., additional treatments or tests.	Look in the <b>Methods</b> section for the follow-up schedule, and permitted additional treatments, etc and in <b>Results</b> for actual use.
This paper: Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>	
Comment:	
<b>2b. A – Were all patients who entered the trial accounted for? – and were they analysed in the groups to which they were randomised?</b>	
What is best?	Where do I find the information?
Losses to follow-up should be minimal – preferably	The <b>Results</b> section should say how many patients



less than 20%. However, if few patients have the outcome of interest, then even small losses to follow-up can bias the results. Patients should also be analysed in the groups to which they were randomised – ‘*intention-to-treat analysis*’.

were randomised (eg., Baseline Characteristics table) and how many patients were actually included in the analysis. You will need to read the results section to clarify the number and reason for losses to follow-up.

This paper: Yes ☐ No ☐ Unclear ☐

Comment:

### 3. M - Were measures objective or were the patients and clinicians kept “blind” to which treatment was being received?

What is best?

Where do I find the information?

It is ideal if the study is ‘double-blinded’ – that is, both patients and investigators are unaware of treatment allocation. If the outcome is *objective* (eg., death) then blinding is less critical. If the outcome is *subjective* (eg., symptoms or function) then blinding of the outcome assessor is critical.

First, look in the **Methods** section to see if there is some mention of masking of treatments, eg., placebos with the same appearance or sham therapy. Second, the **Methods** section should describe how the outcome was assessed and whether the assessor/s were aware of the patients' treatment.

This paper: Yes ☐ No ☐ Unclear ☐

Comment:

## WHAT WERE THE RESULTS?

### 1. How large was the treatment effect?

Most often results are presented as dichotomous outcomes (yes or no outcomes that happen or don't happen) and can include such outcomes as cancer recurrence, myocardial infarction and death. Consider a study in which 15% (0.15) of the control group died and 10% (0.10) of the treatment group died after 2 years of treatment. The results can be expressed in many ways as shown below.

What is the measure?

What does it mean?

**Relative Risk (RR)** = risk of the outcome in the treatment group / risk of the outcome in the control group.

The relative risk tells us **how many times more likely** it is that an event will occur in the treatment group relative to the control group. An **RR** of **1** means that there is no difference between the two groups thus, the treatment had **no effect**. An  $RR < 1$  means that the treatment decreases the risk of the outcome. An  $RR > 1$  means that the treatment increased the risk of the outcome.



In our example, the  $RR = 0.10/0.15 = 0.67$

Since the  $RR < 1$ , the treatment decreases the risk of death.

**Absolute Risk Reduction (ARR)** = risk of the outcome in the control group - risk of the outcome in the treatment group. This is also known as the **absolute risk difference**.

The absolute risk reduction tells us the absolute difference in the rates of events between the two groups and gives an indication of the baseline risk and treatment effect. An **ARR of 0** means that there is no difference between the two groups thus, the treatment had **no effect**.

In our example, the  $ARR = 0.15 - 0.10 = 0.05$  or 5%

The absolute benefit of treatment is a 5% reduction in the death rate.

**Relative Risk Reduction (RRR)** = absolute risk reduction / risk of the outcome in the control group. An alternative way to calculate the RRR is to subtract the RR from 1 (eg.  $RRR = 1 - RR$ )

The relative risk reduction is the complement of the RR and is probably the most commonly reported measure of treatment effects. It tells us the reduction in the rate of the outcome in the treatment group relative to that in the control group.

In our example, the  $RRR = 0.05/0.15 = 0.33$  or 33% Or  $RRR = 1 - 0.67 = 0.33$  or 33%

The treatment reduced the risk of death by 33% relative to that occurring in the control group.

**Number Needed to Treat (NNT)** = inverse of the ARR and is calculated as  $1 / ARR$ .

The number needed to treat represents the number of patients we need to treat with the experimental therapy in order to prevent 1 bad outcome and incorporates the duration of treatment. Clinical significance can be determined to some extent by looking at the NNTs, but also by weighing the NNTs against any harms or adverse effects (NNHs) of therapy.

In our example, the  $NNT = 1/0.05 = 20$

We would need to treat 20 people for 2 years in order to prevent 1 death.

## 2. How precise was the estimate of the treatment effect?

The true risk of the outcome in the population is not known and the best we can do is estimate the true risk based on the sample of patients in the trial. This estimate is called the **point estimate**. We can gauge how close this estimate is to the true value by looking at the confidence intervals (CI) for each estimate. If the confidence interval is fairly narrow then we can be confident that our point estimate is a precise reflection of the population value. The confidence interval also provides us with information about the statistical significance of the result. If the value corresponding to **no effect** falls outside the 95% confidence interval then the result is statistically significant at the 0.05 level. If the confidence interval includes the value corresponding to **no effect** then the results are not statistically significant.



## Annex 2. Eina de valoració crítica d'una revisió sistemàtica

**Taula 7. Valoració d'una revisió sistemàtica**

<b>Review Question</b>	Is the review question clearly and explicitly stated?
<b>Search Strategy</b>	Were comprehensive search methods used to locate studies? Was a thorough search done of appropriate databases, and were other potentially important sources explored?
<b>Inclusion Criteria</b>	How were studies selected?
<b>Critical Appraisal</b>	Was the validity of studies assessed appropriately?
<b>Data Synthesis</b>	How were the studies combined? Were findings combined appropriately?
<b>Similarity of Studies</b>	Were the populations of the different studies similar? Was the same intervention evaluated by the individual studies? Were the same outcomes used to determine the effectiveness of the intervention being evaluated? Were reasons for differences between studies explored?
<b>Reporting of Findings</b>	Are review methods clearly documented? Is the review question clearly and explicitly stated? Was the search strategy reported? Was the inclusion criteria reported? Was the criteria for appraising studies reported? Were the methods used to combine studies reported?
<b>Conclusions and Recommendations</b>	Is a summary of findings provided? Are specific directives for new research proposed? Were the recommendations supported by the reported data?

## Annex 3. Característiques dels estudis inclosos

**Taula 8. Característiques de l'estudi SU.FOL.OM 2009**

<b>Mètodes</b>	Supplementation With Folate, Vitamins B <sub>6</sub> and B <sub>12</sub> and/or Omega-3 Fatty Acids (SU.FOL.OM3) Aleatoritzat, doble cec, assaig controlat amb placebo amb disseny amb factorial 2x2. Emmascarament adequat, amb capsules de placebo idèntiques. Seguiment: adequat. Les pèrdues durant el seguiment van ser d'un 11,77% en el grup de la vitamina B i dels àcids grassos omega-3, 9,64% en el grup d'àcids grassos omega-3, 12,86% en el grup de la vitamina B i 10,38% en el grup placebo. Anàlisis per intenció de tractar: si
----------------	---



<b>Participants</b>	<p>País: Estats França.</p> <p>Nombre de participants aleatoritzats: 2501 persones d'edat compresa entre 45 i 80 anys (1987 homes i 514 dones). Mitjana d'edat 62,6 anys.</p> <p>Criteris d'inclusió: persones que haguessin experimentat un infart agut de miocardi, angina inestable o infart cerebral isquèmic durant els 12 mesos anteriors.</p> <p>Criteris d'exclusió: persones amb antecedents de malaltia no cardiovascular (per exemple, càncer i leucèmia) i amb supervivència esperada de menys de 5 anys.</p>
<b>Intervencions</b>	<p>Els participants van ser aleatoritzats en 4 grups per rebre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grup 1: vitamina B<sub>6</sub> 3mg i vitamina B<sub>12</sub> 0,02mg (n=622)</li> <li>- grup 2: àcids grassos omega-3 600mg (n=633)</li> <li>- grup 3: àcids grassos omega-3 600mg, vitamina B<sub>6</sub> 3mg i B<sub>12</sub> 0.02mg (n=620)</li> <li>- grup 4: placebo (n=626)</li> </ul> <p>Tots els participants van prendre dues càpsules diàries.</p> <p>La mitjana de seguiment de temps va ser 4,7 anys.</p>
<b>Resultats</b>	<p>La mesura de resultat primari va ser: la incidència d'infarts de miocardi no fatals recurrents, accidents cerebrovascular i mortalitat per malalties cardiovasculars.</p> <p>Les mesures de resultat secundari van ser: la mortalitat total i altres esdeveniments cardiovasculars. Així mateix, la incidència general de càncer.</p>
<b>Notes</b>	<p>El compliment del tractament va ser comprovat per mitjà de visites de seguiment anuals, de qüestionaris i d'avaluacions sèriques anuals.</p> <p>Al finalitzar el seguiment, un 86% dels participants havien pres al menys un 80% de les càpsules. El compliment entre els 4 grups va ser similar.</p>

## **Taula 9. Característiques de l'estudi ATBC 2003**

<b>Mètodes</b>	<p>Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC)</p> <p>Aleatoritzat, doble cec, assaig controlat amb placebo amb disseny factorial 2x2</p> <p>Emmascarament adequat, amb càpsules de placebo idèntiques.</p> <p>Seguiment: adequat, sense pèrdues en el seguiment.</p> <p>Anàlisi per intenció de tractar: si</p>
<b>Participants</b>	<p>País: Finlàndia.</p> <p>Nombre de participants aleatoritzats: 29.133 homes</p> <p>Criteris d'inclusió: homes fumadors (5 o més cigarrets diaris), d'edat compresa entre 50-69 anys. Mitjana d'edat en l'ingrés a l'estudi 57,2 anys.</p> <p>Criteris d'exclusió: homes amb un càncer previ o una altra malaltia greu; aquells que utilitzessin vitamina E, vitamina A o suplementes de beta-carotè en excés de dosis predefinides (&gt;20mg, &gt;20000IU o &gt;6mg, respectivament); o anticoagulants</p>





<b>Intervencions</b>	<p>Els participats van ser aleatoritzats en 4 grups per rebre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grup 1: alfa-tocoferol 50mg (n = 7286);</li> <li>- grup 2: beta-carotè 20 mg (n = 7282);</li> <li>- grup 3: alfa-tocoferol i beta-carotè, (n = 7278);</li> <li>- grup 4: placebo (n = 7287); diàriament de 5 a 8 anys (6,1 anys de mitjana)</li> </ul> <p>Tots els participants van prendre una capsula diària. Els 4 grups d'intervenció estaven ben equilibrats pel que fa a totes les característiques basals avaluades.</p> <p>La mitjana de seguiment de temps va ser 14,1 anys.</p>
<b>Resultats</b>	<p>La mesura de resultat primari va ser: incidència de càncer de pulmó.</p> <p>Les mesures de resultat secundari van ser: incidència d'altres càncers importants, mortalitat general i atribuïda a causes específiques i aparició d'altres malalties.</p>
<b>Notes</b>	<p>El compliment del tractament es va avaluar pel recompte de càpsules restants en cada visita, mesurant els nivells sèrics d'alfa-tocoferol i beta-carotè després de tres anys de suplementació i amb mesuraments de mostres de sèrum realitzades a l'atzar durant l'estudi.</p> <p>El compliment del tractament va ser excel·lent amb 4 de cada 5 participants actius, prenent més del 95% de les capsules programades.</p> <p>La taxa d'abandonament i compliment va ser similar entre els quatre grups.</p>

## **Taula 10. Característiques de l'estudi PHS 1996**

<b>Mètodes</b>	<p>Physicians Health Study (PHS).</p> <p>Aleatoritzat, doble cec, assaig controlat amb placebo amb disseny factorial 2x2</p> <p>Emmascarament adequat, amb capsules de placebo idèntiques.</p> <p>Seguiment: adequat. Des del 31 de desembre de 1995, la programació de l'assaig va finalitzar i menys d'un 1% dels participants es van perdre durant el seguiment.</p> <p>Anàlisis per intenció de tractar: si</p>
<b>Participants</b>	<p>País: Estats Units d'Amèrica.</p> <p>Nombre de participants aleatoritzats: 22071 metges d'edat compresa entre 40-84 anys. Mitjana d'edat 53 anys.</p> <p>Criteris d'inclusió: metges d'Estats Units disposats a participar en aquest assaig.</p> <p>Criteris d'exclusió: malaltia crònica del fetge o proves de funció hepàtica anormals, malaltia renal greu o evidència d'insuficiència renal, malaltia muscular inflamàtori o evidència de problemes musculars (creatina quinasa &gt;750IU/L), tractament concomitant amb ciclosporina, fibrats o dosis altes de niacina; edat fèrtil; insuficiència cardíaca greu; condicions que amenacin la vida, que no siguin malaltia vascular o diabetis (per exemple malaltia crònica severa de les vies respiratòries o qualsevol tipus de càncer, excepte càncer de pell no-melanoma); o condicions que podrien limitar el</p>



	compliment a llarg termini (per exemple ictus incapacitant greu, demència o trastorns psiquiàtrics).
	Els participants van ser aleatoritzats en 4 grups per rebre: <ul style="list-style-type: none"> <li>- grup 1: aspirina activa 325mg en dies alternats amb placebo beta-carotè;</li> <li>- grup 2: beta carotè actiu 50mg en dies alternats amb placebo aspirina;</li> <li>- grup 3: ambdós agents actius</li> </ul>
<b>Intervencions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- grup 4: ambdós placebos</li> </ul> <p>Es van assignar un total de 11.036 metges a l'atzar per rebre beta-carotè i 11.035 per rebre beta-carotè placebo.</p> <p>Des de l'aleatorització fins al final de l'assaig van transcórrer aproximadament 12 anys, amb un temps de seguiment de 12,9 anys.</p>
<b>Resultats</b>	La mesura de resultat primari va ser: total incidència de neoplasmes malignes i amb subgrups (excepte càncer de pell no melanoma), incidència de malaltia cardiovascular i mortalitat general.
<b>Notes</b>	<p>El compliment del tractament es va avaluar mitjançant avaluacions aleatòries sèriques obtingudes en les visites no programades dels participants de l'assaig.</p> <p>El compliment del tractament va ser excel·lent amb una mitjana del 97% de capsules preses en ambdós grups (actiu i placebo).</p> <p>La taxa d'abandonament i compliment va ser similar entre els quatre grups.</p>

**Taula 11. Característiques de l'estudi PHS II**

<b>Mètodes</b>	<p>Physicians' Health Study II (PHS II)</p> <p>Aleatoritzat, doble cec, assaig controlat amb placebo amb disseny amb factorial 2x2x2x2.</p> <p>Emmascarament adequat, amb capsules de placebo idèntiques.</p> <p>Anàlisis per intenció de tractar: si</p>
<b>Participants</b>	<p>País: Estats Units d'Amèrica.</p> <p>Nombre de participants aleatoritzats: 14641 metges, d'edat <math>\geq 50</math> anys. Mitjana d'edat: 64.3 anys.</p> <p>Criteris d'inclusió: metges disposats a participar en aquest assaig que fossin elegibles per formar-ne part (incloent els metges que volguessin participar del Physicians Health Study ). Homes amb antecedents d'infart de miocardi, ictus o càncer també hi podien participar.</p> <p>Criteris d'exclusió: antecedents de càncer (excepte càncer de pell no melanoma), malaltia coronària o malaltia cerebrovascular, antecedents de cirrosi o malaltia hepàtica activa, tractament amb anticoagulants o malalties greus que poguessin interferir en la participació.</p>



Els participants van ser aleatoritzats en 8 grups per rebre:	
<b>Intervencions</b>	- grup 1: beta-carotè 50mg, vitamina E 400IU, vitamina C 500mg i multivitamines.
	- grup 2: beta-carotè 50mg vitamina E 400IU, vitamina C 500mg i placebo multivitamines.
	- grup 3: beta-carotè 50mg, vitamina E 400IU, vitamina C placebo i multivitamines.
	- grup 4: beta-carotè 50mg, vitamina E 400IU, vitamina C placebo i placebo multivitamines.
	- grup 5: beta-carotè 50mg, vitamina E placebo, vitamina C 500mg i multivitamines.
	- grup 6: beta-carotè 50mg, vitamina E placebo, vitamina C 500mg i placebo multivitamines.
	- grup 7: beta-carotè 50mg, vitamina E placebo, vitamina C placebo i multivitamines.
	- grup 8: beta-carotè 50mg, vitamina E placebo, vitamina C placebo i placebo multivitamines.
	- grup 9: beta-carotè placebo, vitamina E 400IU, vitamina C 500mg i multivitamines.
	- grup 10: beta-carotè placebo, vitamina E 400IU, vitamina C 500mg i placebo multivitamines.
	- grup 11: beta-carotè placebo, vitamina E 400IU, vitamina C placebo i multivitamines.
	- grup 12: beta-carotè placebo, vitamina E 400IU, vitamina C placebo i placebo multivitamines.
	- grup 13: beta-carotè placebo, vitamina E placebo, vitamina C 500mg i multivitamines.
	- grup 14: beta-carotè placebo, vitamina E placebo, vitamina C 500mg i placebo multivitamines.
	- grup 15: beta-carotè placebo, vitamina E placebo, vitamina C placebo i multivitamines.
	- grup 16: beta-carotè placebo, vitamina E placebo, vitamina C placebo i placebo multivitamines.
La presa de multivitamines, vitamina C i els seus placebos va ser diària. La presa de beta-carotè, vitamina E i els seus placebos va ser en dies alterns.	
<b>Resultats</b>	La mesura de resultat primari va ser: incidència total de càncers (excepte càncer de pell no melanoma), de càncer de pròstata i el total de malalties cardiovasculars i oculars.
	Les mesures de resultat secundari van ser: incidència de càncer de pròstata, colorectal,



	carcinomes i altres tipus de càncer específics d'un lloc. Mortalitat total per càncer i mortalitat per càncer-específic, pòlips de colon, infarts de miocardi, ictus i deteriorament cognitiu (en participants majors de 65 anys).
<b>Notes</b>	El compliment del tractament va ser comprovat per mitjà de qüestionaris anuals.

**Taula 12. Característiques de l'estudi WHS 2005**

	Women's Health Study (WHS).
	Aleatoritzat, doble cec, assaig controlat amb placebo amb disseny amb factorial 2x2x2 a l'inici i, més tard, 2x2.
<b>Mètodes</b>	Emmascarament adequat, amb capsules de placebo idèntiques. Seguiment: adequat. Les pèrdues durant el seguiment van ser d'un 0,01% en el grup beta-carotè i 0,005% en el grup placebo. Anàlisi per intenció de tractar: si
	País: Estats Units d'Amèrica.
	Nombre de participants aleatoritzats: 39876 dones, d'edat igual o superior a 45 anys. Mitjana d'edat 54,6 anys.
<b>Participants</b>	Criteris d'inclusió: dones professionals de la salut disposades a participar en aquest assaig. D'edat igual o superior a 45 anys, sense antecedents de malalties importants; sense antecedents d'efectes adversos a l'aspirina; no utilització d'aspirina o antiinflamatoris no esteroïdals (AINES) més d'un cop per setmana o la disposició a no renunciar al seu ús; no utilització d'anticoagulants o corticosteroides; no ús de suplementes de vitamina A, E o beta-carotè més d'un cop per setmana. Criteris d'exclusió: antecedents de càncer (excepte càncer de pell no melanoma), malaltia coronària o malaltia cerebrovascular
	Els participants van ser aleatoritzats en 8 grups per rebre:
<b>Intervencions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- grup 1: aspirina 100 mg, beta-carotè 50 mg, vitamina E 600 IU</li> <li>- grup 2: aspirina 100 mg, beta-carotè 50 mg, vitamina E placebo</li> <li>- grup 3: aspirina 100 mg, beta-carotè 50 mg placebo, vitamina E 600 IU</li> <li>- grup 4: aspirina 100 mg, beta-carotè placebo, vitamina E placebo</li> <li>- grup 5: aspirina placebo, beta-carotè 50 mg, vitamina E 600 IU</li> <li>- grup 6: aspirina placebo, beta-carotè 50 mg, vitamina E placebo</li> <li>- grup 7: aspirina placebo, beta-carotè placebo, vitamina E 600 IU</li> <li>- grup 8: aspirina placebo, beta-carotè placebo, vitamina E placebo</li> </ul> <p>Els agents actius van ser 100mg d'aspirina, presa en dies alterns; 600IU de vitamina E, presa en dies alterns; i 50mg de beta carotè, pres en dies alterns.</p> <p>Un total de 19.939 i 19.937 dones van ser assignades a l'atzar per rebre beta-carotè i</p>



	<p>placebo, respectivament, a principis d'abril de 1993. Un total de 19937 i 19939 dones van ser assignades a l'atzar per rebre vitamina E i placebo, respectivament, a principis d'abril de 1993.</p> <p>La mitjana de seguiment de temps va ser 10,1 anys.</p>
<b>Resultats</b>	<p>La mesura de resultat primari va ser: incidència de càncers (excepte càncer de pell no melanoma), infart de miocardi i accident cerebrovascular.</p> <p>Les mesures de resultat secundari van ser: infart de miocardi no fatal, ictus no mortal, mort per causes cardiovasculars i mort per qualsevol causa.</p>
<b>Notes</b>	<p>El compliment del tractament va ser comprovat per mitjà d'avaluacions sèriques aleatòries.</p> <p>El compliment del tractament va ser: excel·lent. En la finalització del component beta-carotè, el 87% del grup actiu havia pres almenys 2/3 parts de les capsules.</p>

**Taula 13. Característiques de l'estudi WAFACS 2006**

<b>Mètodes</b>	<p>Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study (WAFACS)</p> <p>Aleatoritzat, doble cec, assaig controlat amb placebo amb disseny amb grups paral·lels.</p> <p>Emmascarament adequat, amb capsules de placebo idèntiques.</p> <p>Seguiment: adequat. Les pèrdues durant el seguiment van ser d'un 16,32% en el grup intervenció i 17,02% en el grup placebo.</p> <p>Anàlisis per intenció de tractar: si</p>
<b>Participants</b>	<p>País: Estats Units d'Amèrica.</p> <p>Nombre de participants aleatoritzats: 5442 dones professionals de la salut, d'edat igual o superior a 40 anys. Mitjana d'edat 62,8 anys.</p> <p>Criteris d'inclusió: dones menopàusiques o que no tinguessin intenció de quedar-se embarassades, amb antecedents de malaltia cardiovascular o com a mínim 3 factors de risc coronaris</p> <p>Criteris d'exclusió: dones amb antecedents de càncer (excepte càncer de pell no melanoma) durant els últims 10 anys, qualsevol malaltia greu (excepte malaltia cardiovascular) o que es tractessin amb warfarina o altres anticoagulants.</p>
<b>Intervencions</b>	<p>Les participats van ser aleatoritzades en 2 grups per rebre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grup 1: àcid fòlic 2,5mg, vitamina B<sub>6</sub> 50mg i vitamina B<sub>12</sub> 1mg (n=2721)</li> <li>- grup 2: placebo (n=2721)</li> </ul> <p>Totes les participants van prendre una capsula diària.</p> <p>La mitjana de seguiment de temps va ser 7,3 anys.</p>
<b>Resultats</b>	<p>La mesura de resultat primari va ser: morbiditat cardiovascular (incidència d'infart de</p>



	miocardi, ictus, procediments de revascularització vascular) i mortalitat cardiovascular. Les mesures de resultat secundari van ser: incidència general de càncer i de càncer de mama.
<b>Notes</b>	El compliment del tractament va ser comprovat per mitjà de qüestionaris anuals de l'estudi. Al finalitzar el seguiment, un 83% dels subjectes, havien pres com a mínim 2/3 parts de les capsules.

#### Taula 14. Característiques de l'estudi WHI

<b>Mètodes</b>	Women's Health Initiative (WHI). Aleatoritzat, doble cec, assaig controlat amb placebo amb disseny amb grups paral·lels. Emmascarament adequat, amb capsules de placebo idèntiques. Seguiment: adequat. Les pèrdues durant el seguiment van ser d'un 7% en total. Anàlisis per intenció de tractar: si
<b>Participants</b>	País: Estats Units d'Amèrica. Nombre de participants aleatoritzats: 36.282 dones post menopàusiques, d'edat compresa entre 50 i 79 anys. Mitjana d'edat 62 anys. Criteris d'inclusió: dones que estiguessin disposades a formar part de l'assaig, donant el seu consentiment per escrit i que tinguessin intenció de quedar-se un mínim de tres anys, residint a la zona. Criteris d'exclusió: condicions mèdiques que estimessin una supervivència de menys de tres anys, que no poguessin garantir l'adherència a l'estudi (per exemple abús de substàncies, malaltia mental o deteriorament cognitiu) o inscripció simultània a un altre assaig clínic aleatoritzats. També antecedents d'hipercalièmia o càlculs a les vies urinàries, ús actual de corticosteroides, de calcitriol o $\geq 600$ IU de suplement de vitamina D.
<b>Intervencions</b>	Els participats van ser aleatoritzats en 8 grups per rebre: - grup 1: calci 500mg, vitamina D <sub>3</sub> 200IU (n=18176) - grup 2: placebo (n=18106) Totes les participants van prendre dues capsules diàries. La mitjana de seguiment de temps va ser 7,0 anys.
<b>Resultats</b>	La mesura de resultat primari va ser: incidència de fractura de maluc. Les mesures de resultat secundari van ser: incidència d'altres fractures, de càncer colorectal i d'altres tipus de càncers.
<b>Notes</b>	El compliment del tractament va ser comprovat per mitjà de contactes semestral



(entrevistes a visites clíniques o telefòniques) i visites clíniques anuals.

Al final de l'assaig, un 76% dels subjectes encara estava prenent la medicació de l'estudi i un 59% n'estava prenent  $\geq 80\%$ .

**Taula 15. Característiques de l'estudi SUVIMAX 2004**

<b>Mètodes</b>	<p>The SUPplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants (SU.VI.MAX) Study Aleatoritzat, doble cec, assaig controlat amb placebo amb disseny amb grups paral·lels. Emmascarament adequat, amb capsules de placebo idèntiques.</p> <p>Seguiment: adequat. Les pèrdues durant el seguiment van ser d'un 5,4% en el grup d'intervenció i 6,2% en el grup placebo.</p> <p>Anàlisi per intenció de tractar: si</p>
<b>Participants</b>	<p>País: França.</p> <p>Nombre de participants aleatoritzats: 13017 francesos adults, 5141 homes i 7876 dones, d'edat compresa entre 35 i 60 anys. Mitjana d'edat 48,95 anys.</p> <p>Criteris d'inclusió: manca de malaltia susceptible a obstaculitzar la participació activa o que amenaci la supervivència a 5 anys; acceptació de la possibilitat de rebre el placebo i acceptació de les restriccions en la participació; manca de suplementació regular anterior amb qualsevol de les vitamines i minerals proporcionats i absència de creences extremes o comportaments respecte la dieta.</p> <p>Criteris d'exclusió: cap manifestat</p>
<b>Intervencions</b>	<p>Els participants van ser aleatoritzats en 4 grups per rebre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grup 1: beta-carotè 6mg; vitamina C 120mg; vitamina E 30mg; seleni 100 µg; zinc 20mg (n = 6481)</li> <li>- grup 2: placebo (n=6536)</li> </ul> <p>Tots els participants van prendre una capsula diària.</p> <p>La mitjana de seguiment de temps va ser 7,5 anys.</p>
<b>Resultats</b>	<p>La mesura de resultat primari va ser: grans esdeveniments isquèmics cardiovasculars fatals i no fatals i incidència de qualsevol tipus de càncer, excepte el carcinoma de cèl·lules basals de la pell.</p> <p>La mesura de resultats secundària va ser: totes les causes de mortalitat.</p>
<b>Notes</b>	<p>El compliment del tractament va ser confirmat per mitjà del mesurament dels marcadors bioquímics de la suplementació als 2 i als 7 anys pel beta-carotè, vitamina C i seleni.</p> <p>Al finalitzar el seguiment, un 74% dels participants havien pres al menys 2/3 parts de les capsules. No hi van haver diferències entre el nombre de capsules preses entre els grups.</p>

